Dr. Doc. L. GEORGESCU
Profesor universitar

Dr. N. MĂNESCU
Conferenţiar universitar

Dr. I. ROMOŞAN
Asistent universitar

NEFROPATIILE GLOMERULARE

EDITURA FACLA
TIMIŞOARA, 1983

Scanned with OKEN Scanner

PREFAȚĂ

Nefropatiile glomerulare cuprind bolile renale caracterizate prin afectarea predominantă a glomerulilor din punct de vedere structural și funcțional. Acest domeniu are importanță majoră în studiul bolilor renale, deoarece afecțiunile glomerulare reprezintă grupul cel mai mare de suferințe medicale ale rinichiului, sînt frecvente în practică și legate de o gravitate deosebită prin evoluția spre insuficiență renală. În prezent, nefropatiile glomerulare constituie cauza principală a insuficienței renale terminale care necesită aplicarea dializei cronice sau transplantării renale.

În domeniul nefropatiilor glomerulare s-au înregistrat în ultimii 20 de ani progrese considerabile, care au fost posibile prin cunoașterea mai exactă a substratului morfologic, odată cu aplicarea pe scară largă a biopsiei renale percutane. S-au putut, astfel, preciza corelațiile anatomo-clinice în diversele forme ale nefropatiilor glomerulare, iar practicarea biopsiilor iterative a adus argumente noi în cunoașterea istoriei naturale a acestor boli. Au fost studiate, în ultimii ani, mecanismele patogenetice ale afecțiunilor glomerulare, prin aplicarea studiilor de imunofluorescență, imunohistochimie și microscopie electronică.

Progresele realizate în studiul nefropatiilor glomerulare au creat posibilitățile de aplicare a unei terapii mai eficiente în unele cazuri, precum și premisele folosirii, pe o scară tot mai largă, a tratamentului preventiv.

Scanned with OKEN Scanner

Lucrarea de față se bazează pe un bogat material de studiu în domeniul bolilor renale, care a reprezentat principala preocupare a autorilor în cadrul Clinicii a II-a medicale din Timișoara, condusă de profesorul C. Zosin, în colaborare cu disciplina de morfopatologie (profesor L. Georgescu).

Monografia oferă posibilitatea unei înțelegeri mai profunde a nefropatiilor glomerulare, accentuind asupra necesității reconsiderării diagnosticului acestora prin confruntarea datelor clinico-biologice cu cele morfopatologice, obținute prin puncția bioptică renală.

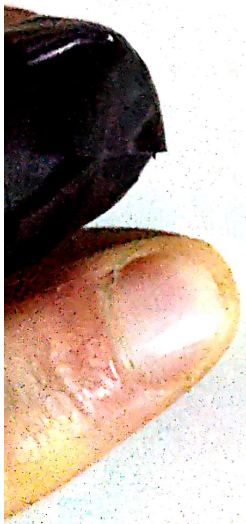
AUTORII

ABREVIERI

Ac	— anticorpi
Ac anti-MBG	— anticorpi antimembrană bazală glomerulară
Ag	— antigen
AJG	— aparat juxtaglomerular
C	— complementul seric
CIC	— complexe imune circulante
CIVD	— coagulare intravasculară diseminată
Ccr	— clearance-ul creatininei
Cin	— clearance-ul inulinei
C PAH	— clearance-ul acidului para-aminohipuric
C uree	— clearance-ul ureei
DZ	— diabet zaharat
FF	— fracția de filtrare
FG	— filtrația glomerulară
FPR	— fluxul plasmatic renal
FSR	— fluxul sanguin renal
GN	— glomerulonefrita
GNA	— glomerulonefrita acută
GNC	— glomerulonefrita cronică
GNRP	— glomerulonefrita rapid progresivă
HAD	— hormonul antidiuretic
HDC	— hemodializă cronică
HTA	— hipertensiunea arterială
HTAm	— hipertensiunea arterială malignă
IF	— imunofluorescență
IR	— insuficiența renală
IRA	— insuficiența renală acută
IRC	— insuficiența renală cronică
Kgc	— kilogram greutate corporală
LED	— lupusul eritematos diseminat
MB	— membrana bazală
MBG	— membrana bazală glomerulară
MBT	— membrana bazală tubulară
ME	— microscopie electronică
MO	— microsoopie optică
NG	— nefropatii glomerulare

Scanned with OKEN Scanner

NGA	— nefropatii glomerulare acute
NGC	— nefropatii glomerulare cronice
PAN	— periarterita nodoasă
PBR	— puncția bioptică renală
PNA	— pielonefrita acută
PNC	— pielonefrita cronică
Posm	— osmolaritatea plasmatică
PR	— poliartrita reumatoidă
PSP	— fenol-sulfon-ftaleina
SHU	— sindrom hemolitic uremic
SN	— sindrom nefrotic
SRAA	— sistemul renină — angiotensină — aldosteron
TA	— tensiunea arterială
Tm G	— capacitatea maximă de reabsorbție tubulară a glucozei
TmPAH	— capacitatea maximă de secreție tubulară a PAH
TGP	— toxemia gravidică primară
TGS	— toxemia gravidică secundară
TR	— transplantarea renală
U osm	— osmolaritatea urinară



CUPRINS

Prefață 5

Abrevieri 7

Cuprins 9

Contents 12

Cap. I. Date de morfologie glomerulară. Structura și ultrastructura glomerulului 15

Cap. II. Histopatologia glomerulilor renali 27

Cap. III. Istoricul, nomenclatura și clasificarea nefropatiilor glomerulare 47

Cap. IV. Fiziopatologia principalelor manifestări ale nefropatiilor glomerulare 57

Cap. V. Explorarea funcțională renală în nefropatiile glomerulare 62

Cap. VI. Puncția bioptică renală 66

Cap. VII. Patogeneza nefropatiilor glomerulare 76

Cap. VIII. Glomerulonefritele acute 88

Glomerulonefrita acută poststreptococică 88

Glomerulonefritele acute nestreptococice 108

Cap. IX. Glomerulonefrita rapid progresivă 110

Cap. X. Nefropatiile glomerulare cronice 120

Glomerulonefrita cronică poststreptococică 125

Nefropatiile glomerulare cronice primitive 126

Scanned with OKEN Scanner

Nefropatiile glomerulare cu leziuni minime 127
Nefropatiile glomerulare cu leziuni segmentare și focale (glomerulonefritele focale) 133
Nefropatiile glomerulare extramembranoase 139
Nefropatiile glomerulare cronice proliferative 145
1. Nefropatiile glomerulare proliferative endocapilare pure (mezangiale) 147
2. Nefropatiile glomerulare proliferative endo- și extracapilare 147
3. Nefropatiile glomerulare membrano-proliferative 148
Nefropatiile glomerulare primitive cu depozite mezangiale de IgA și IgG (boala Berger) 156
Nefropatia glomerulară cu depozite dense în membranele bazale ale rinichiului 159
Nefropatiile glomerulare cu leziuni neclasificabile 161

Cap. XI. Sindromul nefrotic 166

Cap. XII. Tratamentul nefropatiilor glomerulare primitive 178

Tratamentul simptomatic al nefropatiilor glomerulare primitive 179
Tratamentul „patogenetic" al nefropatiilor glomerulare primitive 184

Cap. XIII. Nefropatiile glomerulare secundare 192

Glomeruloscleroza diabetică 193
Amiloidoza renală 204
Nefropatia glomerulară din lupusul eritematos diseminat 213
Nefropatia glomerulară din purpura reumatoidă 224
Sindromul hemolitic uremic 227
Nefropatia glomerulară din periarterita nodoasă 232
Nefropatia glomerulară din sclerodermie 236
Nefropatia glomerulară din dermatomiozită 239
Nefropatia glomerulară din granulomatoza Wegener 241
Nefropatia glomerulară din sindromul Goodpasture 242
Nefropatia glomerulară din poliartrita reumatoidă 247
Nefropatiile glomerulare din disglobulinemii 248
Nefropatia glomerulară din rinichiul mielomatos 248
Nefropatia glomerulară din macroglobulinemia Waldenström 252
Nefropatia glomerulară din boala lanțurilor grele 253
Nefropatia glomerulară din gamopatiile monoclonale benigne 253
Nefropatia glomerulară din crioglobulinemiile mixte 253

Scanned with OKEN Scanner

Nefropatia glomerulară din endocardita infecţioasă 254
Nefropatia glomerulară din supuraţii 256
Nefropatia glomerulară din infecţiile septicemice 256
Nefropatia glomerulară din sifilis 258
Nefropatia glomerulară din leptospiroză 258
Nefropatia glomerulară din bolile parazitare 259
Nefropatia glomerulară din bolile virale 260
Nefropatia glomerulară din intoxicaţii 261
Nefropatia glomerulară din bolile neoplazice 262
Nefropatiile glomerulare din bolile eredo-familiale 263
Nefropatia glomerulară din sindromul Alport 263
Nefropatia glomerulară din boala Fabry 265
Nefropatia glomerulară din bolile hepatice 266
Nefropatia glomerulară din cordul pulmonar cronic şi cardiopatiile congenitale cianogene 267

Cap. XIV. Nefropatiile glomerulare din sarcină 268

Toxemia gravidică primară 268
Toxemia gravidică secundară 273

Cap. XV. Nefropatia endemică balcanică 275

Bibliografie 300

Scanned with OKEN Scanner

CONTENTS

Foreword 5

Abbreviations 7

Contents 9

Chapter I. Morphological Appearance of the Normal Glomerulus 15

Chapter II. Pathology of the Renal Glomerulus 27

Chapter III. History, Nomenclature and Classification of the Glomerular Diseases 47

Chapter IV. Pathologic Physiology of the Main Disturbances of the Glomerular Diseases 57

Chapter V. Renal Function Investigation in the Glomerular Diseases 62

Chapter VI. Percutaneous Renal Biopsy 66

Chapter VII. Pathogenesis of the Glomerular Diseases 76

Chapter VIII. Acute Glomerulonephritis 88

Poststreptococcal Acute Glomerulonephritis 88

Nostreptococcal Acute Glomerulonephritis 108

Chapter IX. Rapidly Progressive Glomerulonephritis 110

Chapter X. Chronic Glomerular Diseases 120

Poststreptococcal Chronic Glomerulonephritis 125

Primary Chronic Glomerular Diseases 126

Minimal Change Lesion Glomerular Disease 127

Focal and Segmental Glomerular Disease 133

Scanned with OKEN Scanner

Extramembranous Glomerular Disease 139
Proliferative Glomerular Disease 145
1. Endocapillary Proliferative 147
1. Endo- and Extracapillary Proliferative 147
3. Membranoproliferative 148
Mesangial IgA/IgG Deposits Glomerular Disease 156
Dense Deposits Basement Membrane Glomerular Disease 159
Unclassified Lesions Glomerular Disease 161

Chapter XI. Nephrotic Syndrome 166

Chapter XII. Therapy of Primary Glomerular Diseases 178

Symptomatic Therapy 179
„Pathogenetic" Therapy 184

Chapter XIII. Secondary Glomerular Diseases 192

Diabetic Glomerulosclerosis 193
Renal Amyloidosis 204
Systemic Lupus Erythematosus Glomerular Disease 213
Schönlein-Henoch Purpura Glomerular Disease 224
Hemolytic-Uremic Syndrome Glomerular Disease 227
Periarteritis Nodosa Glomerular Disease 232
Scleroderma Glomerular Disease 236
Dermatomiositis Glomerular Disease 239
Wegener's Granulomatosis Glomerular Disease 241
Goodpasture Syndrome Glomerular Disease 242
Rheumatoid Arthritis Glomerular Disease 247
Dysproteinemias Glomerular Disease 248
Multiple Myeloma 248
Waldenström's Macroglobulinemia 252
Heavy Chains 253
Benign Monoclonal Gammopathy 253
Cryoimmunoglobulinemia 253
Infective Endocarditis Glomerular Disease 254
Suppurative Infections Glomerular Disease 256
Septicemic Infections Glomerular Diseases 256
Syphilis Glomerular Disease 258
Parasitic Infections Glomerular Diseases 259
Viral Infections Glomerular Diseases 260
Toxic Glomerular Diseases 261

Scanned with OKEN Scanner

Malignant Neoplasia Glomerular Disease 262
Heredofamilial Glomerular Disease 263
Alport's Syndrome 263
Fabry's Disease 265
Liver Disease Glomerular Lesions 266
Cor Pulmonale and Cyanotic Congenital Heart Disease Glomerular Lesions 267

Chapter XIV. Glomerular Disease and Pregnancy 268
Primary Toxemia of Pregnancy 268
Secondary Toxemia of Pregnancy 273

Chapter XV. Balkan Endemic Nephropathy 275

References 300

Scanned with OKEN Scanner

Date de morfologie glomerulară. Structura și ultrastructura glomerulului

Glomerulul este alcătuit dintr-un ghem de capilare specializate și din capsula Bowman cu cele două foițe : viscerală și parietală. Glomerulul prezintă un pol vascular, prin care pătrunde arteriola aferentă și iese arteriola eferentă, și un pol urinar, care se continuă cu tubul contort proximal. Arteriola aferentă se divide în două pînă la cinci ramuri, care formează o rețea de anse capilare anastomotice, grupate în lobuli (în număr de 6—8). Între lobuli lipsesc anastomozele capilare. Fiecare lobul are o structură de suport a anselor capilare — mezangiul — situată intercapilar. Ansele capilare sînt acoperite extern de epiteliul visceral (podocite), iar intern de celulele endoteliale fenestrate. Peretele capilar este astfel format din endoteliul fenestrat, membrana bazală și podocite (fig. 1.1). Ghemul capilar glomerular este învelit de capsula Bowman, care este formată dintr-o membrană bazală groasă și epiteliul capsular (parietal).

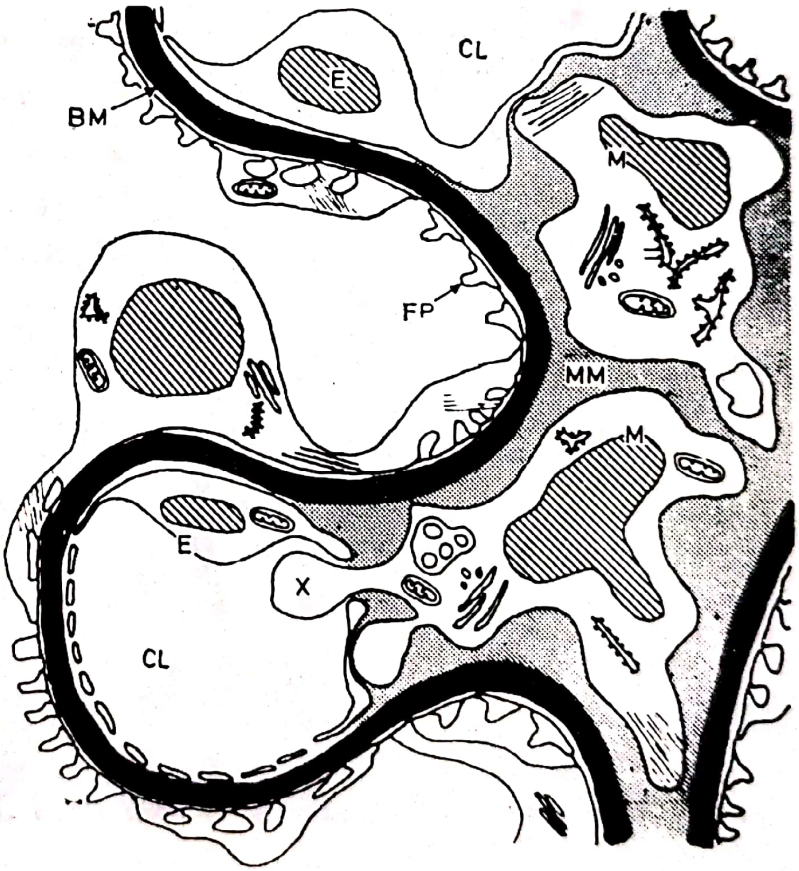


Fig. 1.1. Schemă reprezentînd anse capilare glomerulare cu mezangiu adiacent, celule mezangiale (M), lumene capilare (CL), matrice mezangială (MM), membrană bazală capilară (BM), (Zollinger).

Scanned with OKEN Scanner

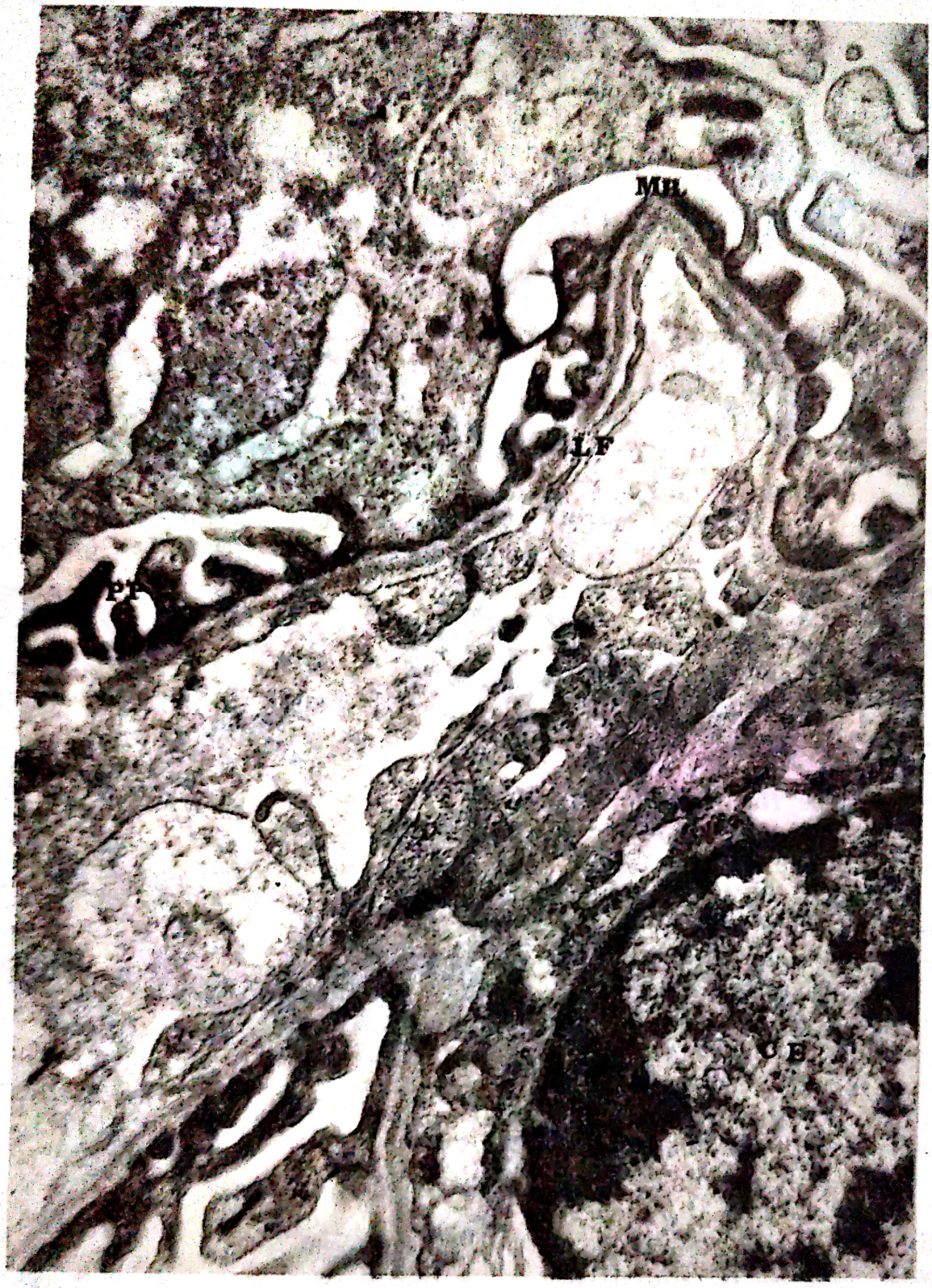


Fig. 1.2. Membrana bazală capilară cu cele trei straturi, lamina fenestrata (LF), celule endoteliale (CE), procese podocitare (PP), ME×28 000.

Scanned with OKEN Scanner

Conținutul anselor capilare este sărac și include cîteva eritrocite și leucocite.

Membrana bazală

Membrana bazală (MB) este cel mai important element structural al glomerulului. În microscopia optică (MO), prin impregnarea argentică sau coloratia PAS, MB delimitează aparent lumenul capilarelor. În realitate, în porțiunea axială a lobulilor MB sare de la o ansă capilară la alta, rămînînd astfel o porțiune a peretelui capilar delimitată numai de matricea mezangială. În aceste zone, matricea mezangială este interpusă între celulele endoteliale și mezangiale. La nivelul trecerii de la o ansă capilară la alta, MB acoperă celulele și matricea mezangială. În această regiune, MB este neregulată și lamina rara interna se pierde treptat în matricea mezangială (cu structură asemănătoare MB : „basement membrane — like"), pe cînd lamina densa și lamina rara externa rămîn intacte. În MO și pe coloratiile uzuale, MB dă false imagini de îngroșare prin colorarea citoplasmei celulelor endoteliale și epiteliale. Grosimea MB variază după specii și după procedeele de prelucrare și colorare histologică. La om are o grosime de aproximativ 2 700—3 500 Å. În microscopia electronică (ME) prezintă o structură trilamelară : o zonă centrală mai densă (*lamina densa*) și două zone periferice mai puțin dense (*lamina rara interna*, bogată în polizaharide neutre și *lamina rara externa*, bogată în mucopolizaharide acide), (fig. 1.2). MB are o compoziție chimică complexă, fiind constituită din proteine necolagene și colagene bogate în hidroxilizine, carbohidrați și lipide. Din punct de vedere fizico-chimic, MB reprezintă un gel hiperhidratat care împiedică trecerea celulelor sanguine. Modificările în structura chimică a MB în diferite nefropatii glomerulare (NG) interesează îndeosebi proteinele colagene și lipidele. Un rol important în procesul de formare și reînnoire al MB îl au celulele endoteliale, podocitare și mezangiale. Principalele funcții ale MB sînt cele de filtrare și barieră selectivă. S-a putut demonstra, prin materiale-trasor (macromolecule sau agregate de macromolecule), trecerea nestingherită a acestora prin MB. Permeabilitatea scade odată cu creșterea greutății moleculare a substanțelor. Procesul de filtrare al MB este legat de variațiile în volum ale „porilor" din grosimea laminei densa, sau de rețeaua fibrilară a structurii gelului. În trecerea proteinelor prin peretele capilar un rol important revine sarcinii lor electrice, mărimii și formei lor. Proteinele plasmatice, avînd sarcini electrice negative sînt respinse de stratul de „glicocalix" care învelește celulele podocitare și endoteliale, și care este de asemenea încărcat negativ.

Podocitele

Podocitele (epiteliul visceral) formează stratul extern de înveliș al MB capilare. Este alcătuit dintr-un singur rînd de celule podocitare, care se găsesc la o anumită distanță de lamina rara externa (spațiul subpodocitar). Celulele podocitare prezintă numeroase expansiuni citoplasmatice,

Scanned with OKEN Scanner

Fig. 1.3, *a*. Celule podocitare (CP) cu procesele podocitare (CPP), celule endoteliale (CE), ME×11 000.

Scanned with OKEN Scanner

Fig. 1.3. b. Celule podocitare cu textură fină filamentară în citoplasmă, ME×30 000.

Scanned with OKEN Scanner

unele mai groase (creste sau prelungiri primare), altele mai subțiri și ramificate (prelungiri secundare), denumite pedicele sau procese podocitare, care vin în contact cu suprafața externă a MB. Pedicelele se înfundă în lamina rara externa, fiind conectate de-a lungul acesteia printr-o lamă citoplasmatică subțire („filtration slit membrane") avînd un punct central dens („central dense spot"). Spațiile dintre două procese podocitare măsoară aproximativ 550 Å („filtrating slit pores"). Nucleii celulelor podocitare sînt mai mari decît cei ai celulelor endoteliale avînd o structură cromatiniană săracă. Citoplasma este fin granulată cu un reticul endoplasmatic și aparat Golgi bine dezvoltat, puține mitocondrii, lizozomi, microtubuli și vacuole de pinocitoză (fig. 1.3). În citoplasmă apar buchete de fibrile difuz distribuite (așa-numita substanță osmiofilă), mai accentuate în procesele podocitare și considerate ca vestigii ale miofibrilelor. Substanța fibrilară osmiofilă din vecinătatea MB apare mult crescută în procesele proliferative. Podocitele au rol în producerea filtratului glomerular, în sinteza și catabolismul MB. Sînt de asemenea implicate în reabsorbția materialului macromolecular. Se consideră că podocitele acționează ca o barieră la trecerea moleculelor cu o greutate moleculară de peste 100 000, fiind permeabile la moleculele cu o greutate moleculară de 40 000. Compușii moleculari mai mici se presupune că ar trece prin procesele podocitare. Spațiul dintre procesele podocitare („filtrating slit pores") restrînge în parte trecerea moleculelor mai mici și a imunocomplexelor. Unele particule care traversează peretele capilar pot fi fagocitate de podocite și secretate în citozomi sau corpi multiveziculari.

Fig. 1.3, c. Corpul celular al unui podocit cu procesele podocitare (Scanning — electron), (Black).

Scanned with OKEN Scanner

Fig. 1.4, *a*. Celule endoteliale (CE), celule mezangiale (CM), ME×10 000.

Scanned with OKEN Scanner

Fig. 1.4, *b*. Celule endoteliale (CE), ME×10 000.

Scanned with OKEN Scanner

Endoteliul

Celulele endoteliale alcătuiesc stratul intern al anselor capilare, constituind prima structură situată între plasma sanguină şi spaţiul urinar. Celulele endoteliale au o citoplasmă periferică subţire prevăzută cu numeroşi pori (lamina fenestrata) şi un nucleu central care proemină înspre lumenul capilarului. Citoplasma conţine un număr redus de organite (reticul endoplasmatic, rare mitocondrii, citozomi adesea plini cu un material electrodens). Nucleii sînt mai mici şi mai compacţi decît cei ai podocitelor. Diverşi stimuli pot determina creşterea numărului de vezicule şi a suprafeţei rugoase a reticulului endoplasmatic. Porii sînt acoperiţi de o lamă subţire diafragmatică, formată prin condensarea stratului extern al plasmalemei. Citoplasma fenestrată dinspre mezangiu vine în contact direct cu matricea spaţiului mezangial (fig. 1.4, *a, b*). Celulele endoteliale formează o barieră faţă de particulele mari şi celulele sanguine. Molecule mari pot veni în contact cu MB trecînd de celulele endoteliale. Semnificaţia rolului protector al endoteliului este şi aceea de a împiedica contactul dintre trombocite şi MB şi a preveni microtrombozele. Celulele endoteliale au un rol important şi în fibrinoliză. Reducerea procesului de fibrinoliză în urma diverselor alterări ale endoteliului antrenează formarea depozitelor de fibrină.

Mezangiul

Mezangiul (ţesutul intercapilar, regiunea axială, stroma glomerulară) constituie o tijă care începe în regiunea hilului glomerular şi se extinde ramificîndu-se în regiunea axială a lobulilor. Ţesutul mezangial este alcătuit din celule mezangiale şi matricea mezangială, fiind acoperit în parte de MB şi separat de lumenul capilar prin citoplasma fenestrată a celulelor endoteliale (fig. 1.5). Celulele mezangiale constituie 1/3 din totalul celulelor glomerulare. În MO, celulele mezangiale apar învelite de matricea PAS pozitivă şi de MB, cu excepţia zonelor în care vin în contact direct cu endoteliul, unde pot să proemine în lumenul capilar. Au o citoplasmă mai densă decît a celulelor endoteliale. În ME se disting microfilamente atît perinuclear, cît şi în expansiunile citoplasmatice, microtubuli şi mari mase de ribozomi. Reticulul endoplasmic este mai dezvoltat decît al celulelor endoteliale. Aparatul Golgi este bine dezvoltat, cu puţini lizozomi. Nucleul celulelor mezangiale este mai dens decît al celulelor endoteliale şi podocitare. Matricea mezangială poate fi evidenţiată prin coloraţia PAS. Este asemănătoare ca aspect şi structură cu membrana bazală glomerulară, fiind constituită din mucopolizaharide şi fibrile de colagen. Suprafaţa totală a mezangiului (celule şi matrice) este modificată în diferite stări patologice. În mod normal, matricea mezangială reprezintă 48% din suprafaţa totală a mezangiului. Mezangiul reprezintă o structură de susţinere şi suport a capilarelor. Celulele mezangiale deţin funcţiile de fagocitoză şi de sinteză a matricei mezangiale, de depozitare şi transfer a numeroase substanţe chimice. În condiţii patologice participă la procesul

Scanned with OKEN Scanner

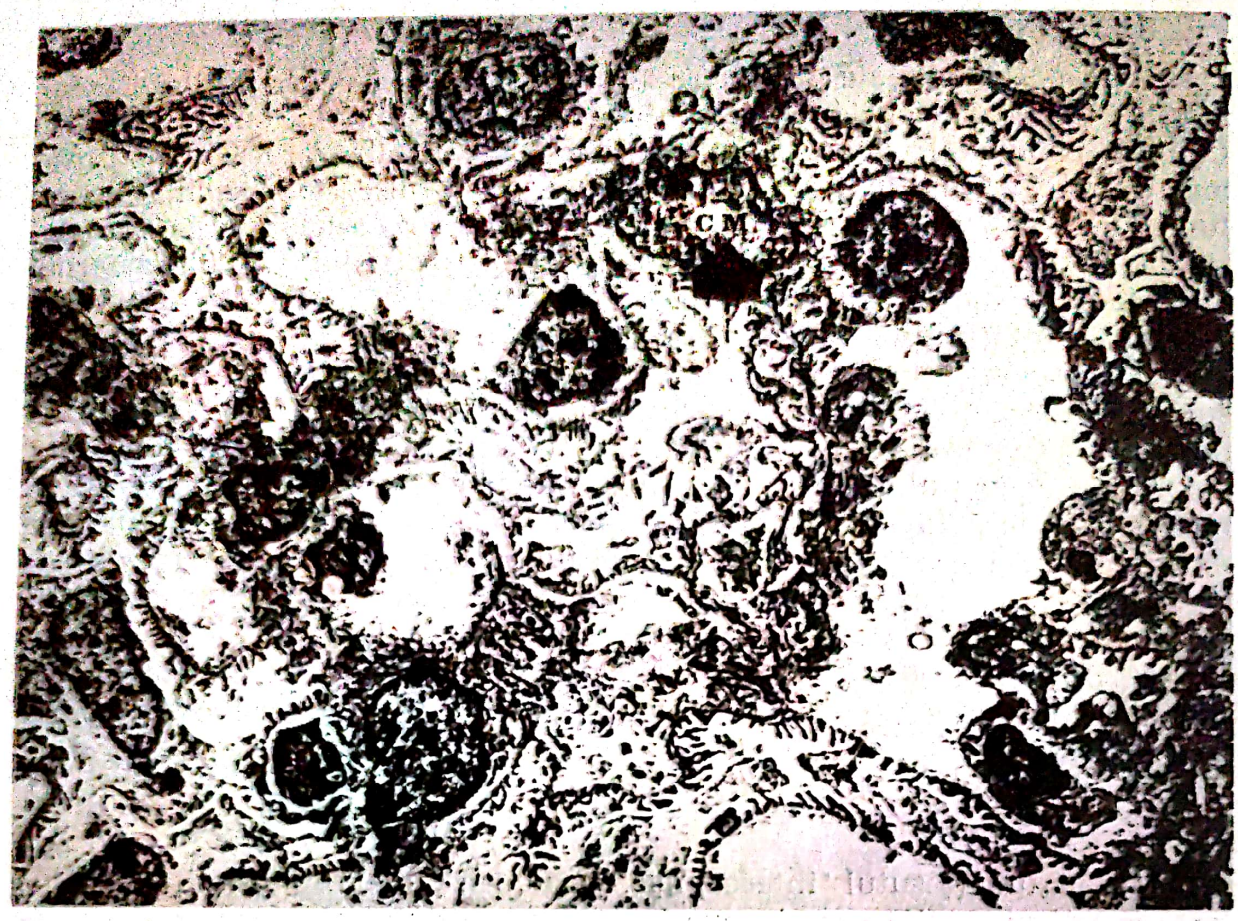


Fig. 1.5. Celule mezangiale (CM). ME×22 000.

de organizare și cicatrizare a leziunilor. Variațiile de formă și volum ale acestor celule se datorează capacității lor de adaptare și reactivitate la cele mai diverse condiții fiziologice și patologice. Matricea mezangială comunică cu spațiul subendotelial, în special în regiunea în care nu este acoperită de membrana bazală. Substanțe cu moleculă mare (ca feritina) și substanțe cu moleculă mică (dextran, proteine, imunocomplexe, agregate de gamaglobuline), pot să treacă în mezangiu și să fie drenate mai departe sau să fie fagocitate de celulele mezangiale. Interpretarea fibrilelor intracelulare ca miofibrile atribuie celulelor mezangiale rol de elemente miogene.

Capsula Bowman

Capsula Bowman este compusă dintr-o MB și două foițe, una externă (epiteliul parietal) și alta internă (epiteliul visceral sau podocitar). Între aceste două epitelii există un spațiu numit spațiul de filtrare sau cavitatea corpusculului glomerular. Foița externă este formată dintr-un singur strat de celule epiteliale de formă cubică sau endoteliformă, celule bogate în organite. Epiteliul tubului proximal se poate extinde în capsulă, în special la copii și tineri. MB a capsulei are o grosime inegală și crește cu vîrsta.

Scanned with OKEN Scanner

Aparatul juxtaglomerular

Aparatul juxtaglomerular (AJG) este o structură situată la contactul dintre vasele hilului glomerular și tub, avînd un rol esențial în reglarea hemodinamică. Elementele histologice ale AJG sînt arteriolele aferentă și eferentă, macula densa și „lacis"-ul (grupul de celule *Goormaghtigh*).

Arteriola aferentă conține în segmentul terminal celule musculare netede modificate (celule epiteloide), care conțin în citoplasmă granule cu o structură omogenă și o densitate moderată, considerate ca un produs de secreție cu un conținut de renină. Citoplasma este bogată în organite, aspect caracteristic celulelor cu o activitate secretorie bogată (complex Golgi, reticul endoplasmatic rugos). Celulele au un nucleu mai mare decît al miocitelor din tunica medie a arteriolei. Arteriola eferentă are de obicei un lumen mai larg și un perete mai subțire decît al arteriolei aferente. Ocazional se pot găsi în arteriola eferentă celule epiteloide granulare.

Celulele lacisului reprezintă un grup de celule care se găsesc între arteriolele hilului glomerular și macula densa. Sînt celule mici, cu expansiuni citoplasmatice care conțin unele organite și rare granule de secreție. Celulele fac legătura imperceptibilă cu mezangiul glomerular (fig. 1.6).

Macula densa este o structură specializată din circumferința tubului contort distal, care vine în contact cu arteriolele hilului glomerular și cu celulele lacisului. Celulele maculei densa sînt înalte și au o dispoziție ca-

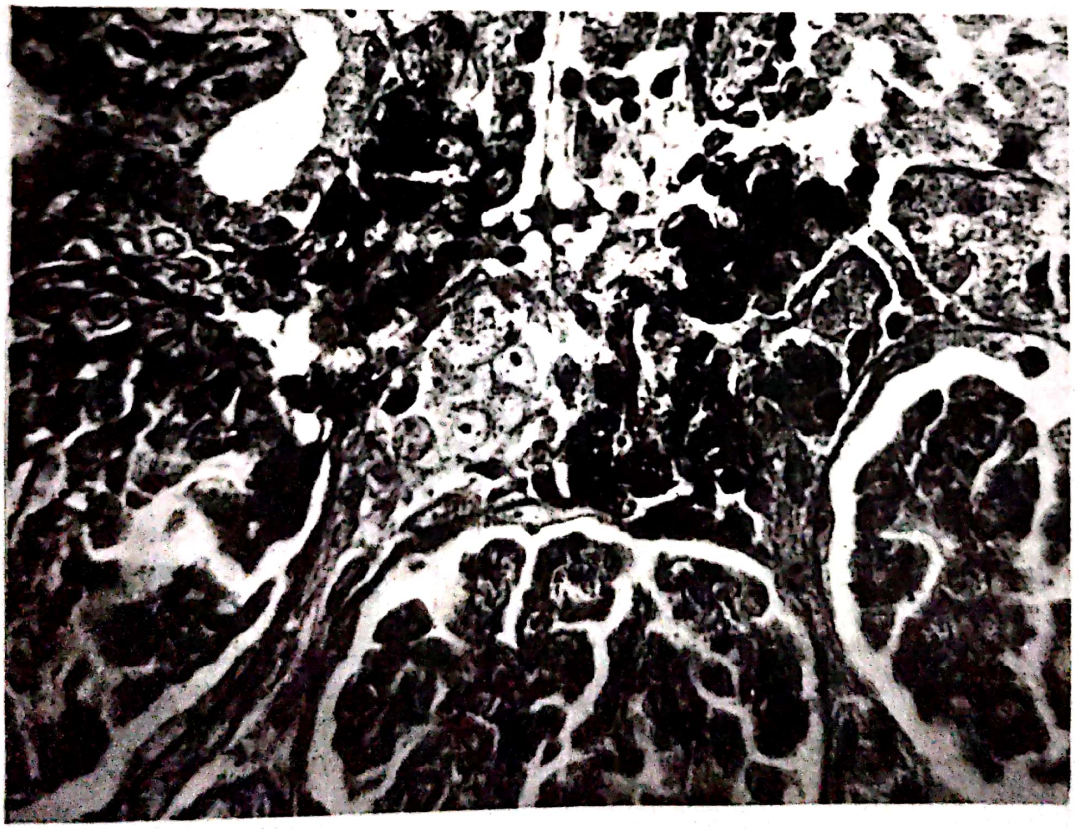


Fig. 1.6. Aparat juxtaglomerular cu celule granulare.
Col. Bowie (Heptinstall).

Scanned with OKEN Scanner

racteristică în „palisadă", cu o citoplasmă redusă, puține mitocondrii și un labirint bazal bine dezvoltat. Celulele maculei densa par să transmită celulelor epiteloide granulare informații privind volumul, presiunea și compoziția ionică a lichidului tubular. Strînsa relație spațială a structurilor AJG indică și o anumită relație funcțională între ele. În anumite condiții fiziopatologice este posibil ca toate componentele celulare ale AJG să poată sintetiza granule de renină. AJG intervine și în reglarea circulației sanguine în glomeruli și a balanței electrolitice, acționînd ca un aparat barosenzitiv și chemoreceptiv.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL II

Histopatologia glomerulilor renali

Modificările structurale ale glomerulilor renali au fost analizate, interpretate și definite în mare parte grație biopsiei renale și introducerii unor noi metode de investigație morfologică (ME, imunohistochimia, histoenzimologia și altele). Descrierea ultrastructurilor normale ale glomerulului renal a permis o mai bună cunoaștere a devierilor patologice neaccesibile MO și conturarea diferitelor entități anatomo-clinice. Glomerulii, în contrast cu complexitatea lor arhitecturală și funcțională, prezintă un număr limitat de reacții la o mare varietate de stimuli patogeni. Prin poziția lor în circulația renală sînt cei mai vulnerabili la acțiunea unor noxe endo- sau exogene, sau a unor abateri care depășesc limitele homeostatice normale.

Principalele devieri morfologice la nivelul glomerulilor renali sînt urmarea unor procese inflamatorii, degenerative (metabolice) și regenerative (reparatorii), care în majoritatea lor sînt nespecifice pentru un tip sau altul de glomerulopatie. Sumarea acestor modificări de grade și intensități diferite cu devierea relațiilor structural-funcționale intraglomerulare, intra- și inter-nefronale, determină o pluralitate de manifestări clinice, care fac dificilă adoptarea unei clasificări și a unei nomenclaturi unitare în bolile glomerulare. În diversitatea manifestărilor clinice s-a constatat că același tablou lezional se poate întîlni în cursul unor entități clinice diferite, după cum un tablou clinic definit poate să corespundă unor modificări structurale diferite. Principalele modificări structurale glomerulare privesc volumul glomerular, celularitatea, conținutul capilarelor, depozitele, membrana bazală, țesutul mezangial, celulele podocitare, capsula glomerulară etc.

Volumul glomerular

Volumul glomerular variază considerabil de la un individ la altul și la diferite grupe de vîrstă. Studiile de morfometrie au demonstrat că diametrul glomerular la adult este de 205—255 milimicroni și la copil de 150 milimicroni. O creștere anormală a glomerulilor a fost semnalată în malformațiile cardiovasculare cianogene, hipertensiunea pulmonară primară, policitemia vera, alcoolismul cronic și altele. Aspecte de hipertrofie

Scanned with OKEN Scanner

compensatorie se întîlnesc constant la unii glomeruli din nefropatiile cronice de diferite etiologii.

Hipercelularitatea

Hipercelularitatea se poate aprecia corect numai pe secțiuni fine, sub 5 microni grosime. În general, se consideră hipercelularitate prezența a peste 100 nuclei pe glomerul. Numărul nucleilor în diferite stări patologice trebuie apreciat prin comparație cu cel al glomerulilor normali. Odată cu stabilirea stării de hipercelularitate trebuie precizată natura, localizarea și distribuția celulelor (segmentară, globală). Populația celulară în exces

Fig. 2.1. Hipercelularitate glomerulară determinată de proliferarea celulelor endocapilare și de infiltratul leucocitar.

poate fi dată de proliferarea celulelor endoteliale, mezangiale, epiteliale și de leucocitele intracapilare (fig. 2.1). Aspectul de hipercelularitate este în general întîlnit în reacțiile inflamatorii din glomerulonefritele exsudative și proliferative.

Modificări ale capilarelor

Necroza anselor capilare se însoțește adesea de microtrombi hialini. Se întîlnește în nefropatia lupică, glomerulonefrita rapid progresivă, nefroangioscleroza malignă, în unele forme de glomerulonefrite focale, sindromul Goodpasture. Materialul necrotic și trombii se colorează în galben cu van Gieson, iar peretele necrozat și microtrombii apar impregnați cu fibrină (fig. 2.2, 2.3).

Scanned with OKEN Scanner

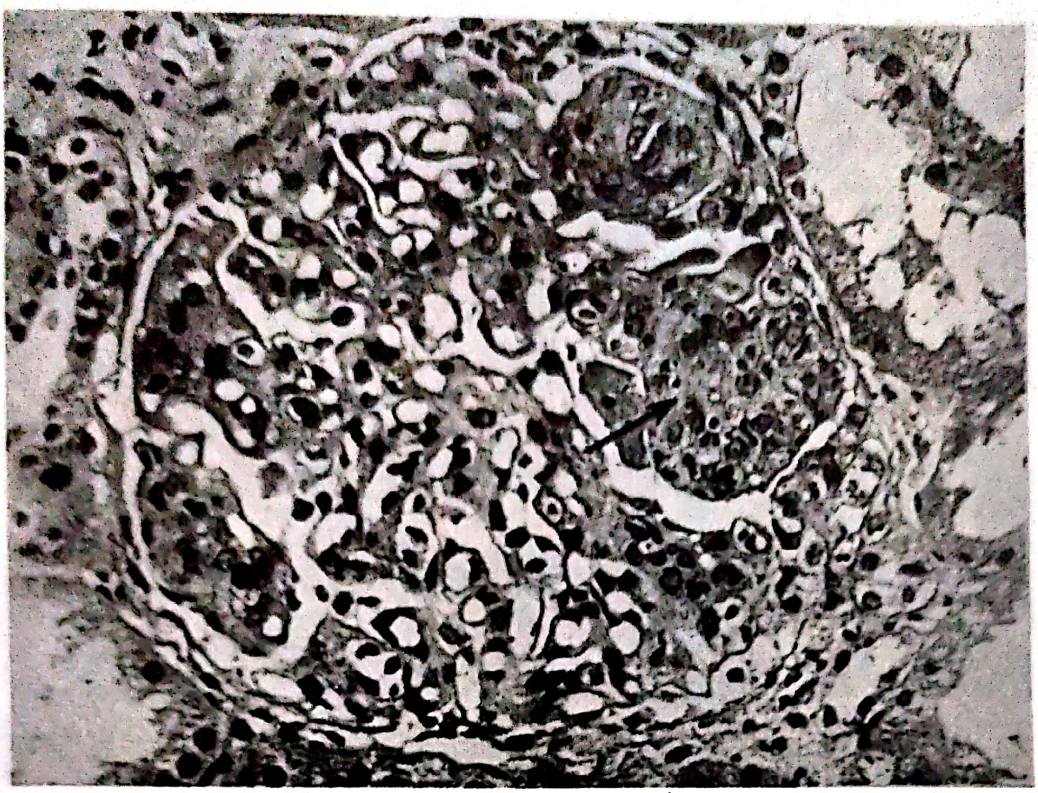


Fig. 2.2. Focare necroză fibrinoidă la nivelul ghemului capilar glomerular.

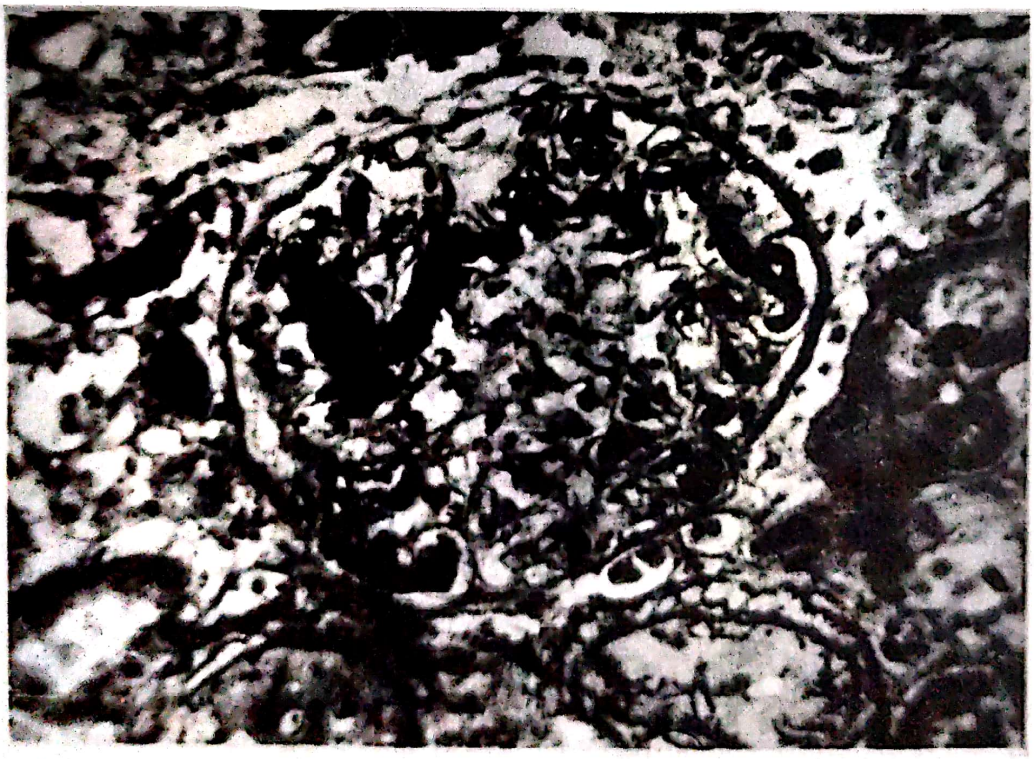


Fig. 2.3. Trombi de fibrină intracapilari la nivelul glomerulilor. Col. Weigert.

Scanned with OKEN Scanner

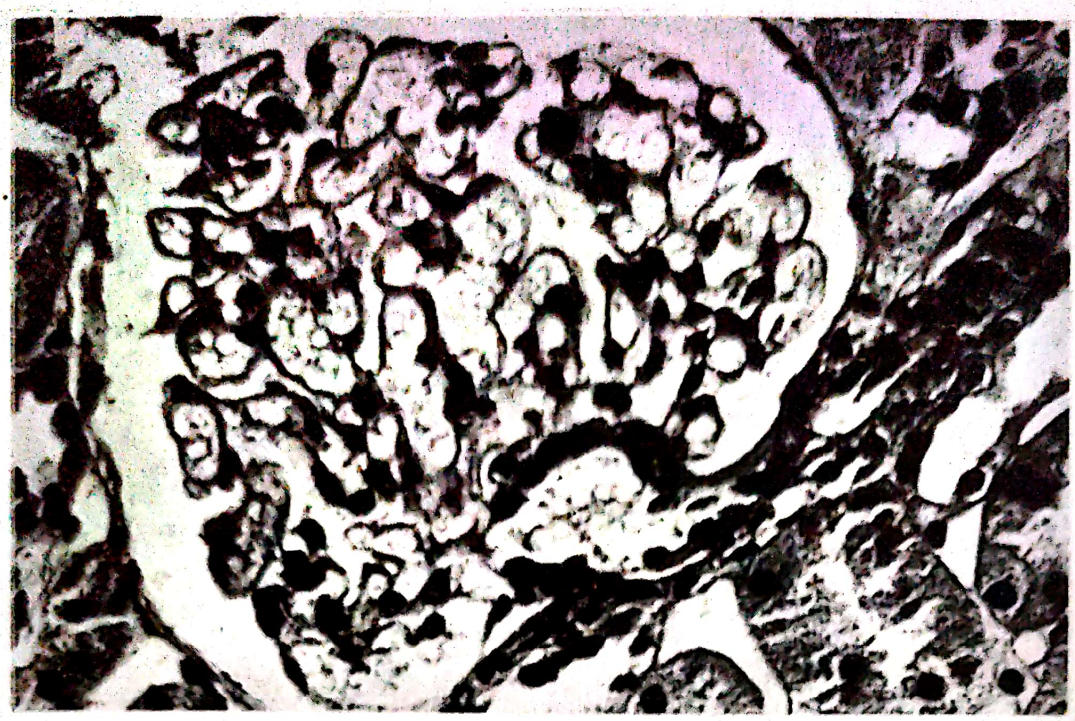


Fig. 2.4. Ectazii ale anselor capilare glomerulare.

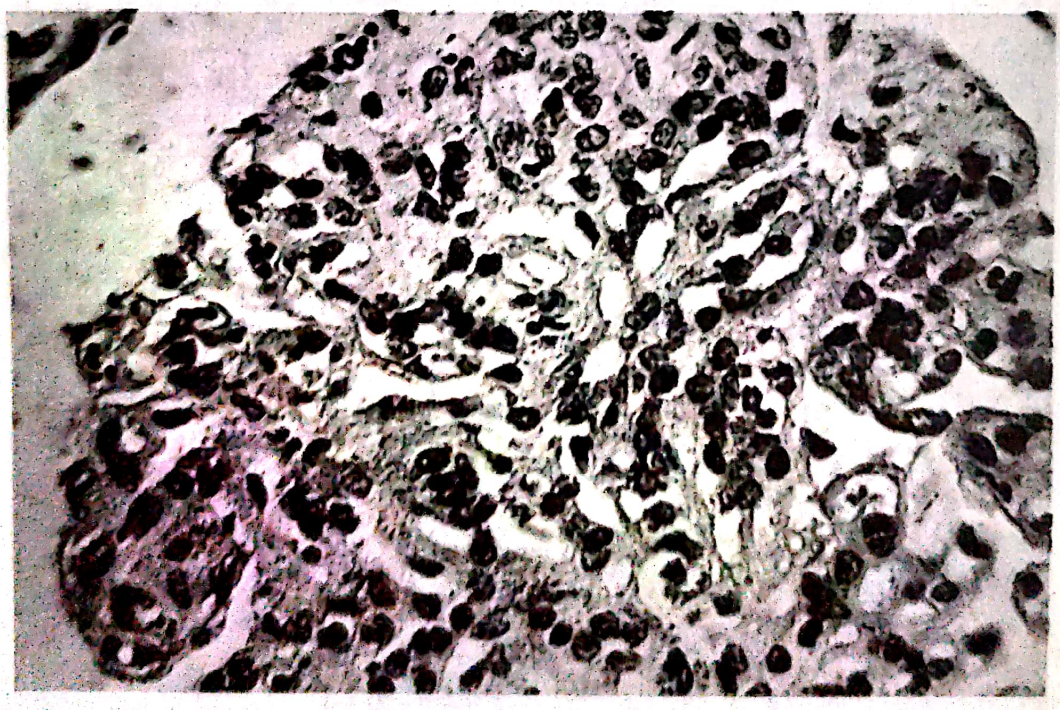


Fig. 2.5. Creșterea numărului leucocitelor în lumenul capilarelor glomerulare.

Scanned with OKEN Scanner

Anevrismele anselor capilare se caracterizează printr-o marcată lărgire a anselor capilare glomerulare periferice. Au fost observate după iradiere, în diabetul zaharat, în nefropatia gravidică și altele. False aspecte de microanevrisme pot să apară în staza renală, tromboza venelor renale și insuficiența cardiacă dreaptă (fig. 2.4).

Modificările conținutului capilarelor privesc în primul rînd elementele figurate ale sîngelui. Creșterea numărului de eritrocite se întîlnește în insuficiența cardiacă dreaptă, în vecinătatea zonelor de infarct, în stadiile precoce ale rejetului de transplant, ca și în tromboza venelor renale. Creșterea numărului de leucocite (peste 20 leucocite pe glomerul) realizează starea de hipercelularitate și se întîlnește în stadiul exsudativ al glomerulonefritei acute, ca și în pielonefrita acută și în leucemie (fig. 2.5). Creșterea numărului de trombocite și a fibrinei constituie un stadiu premergător coagulării intravasculare (fig. 2.6). Trombii de fi-

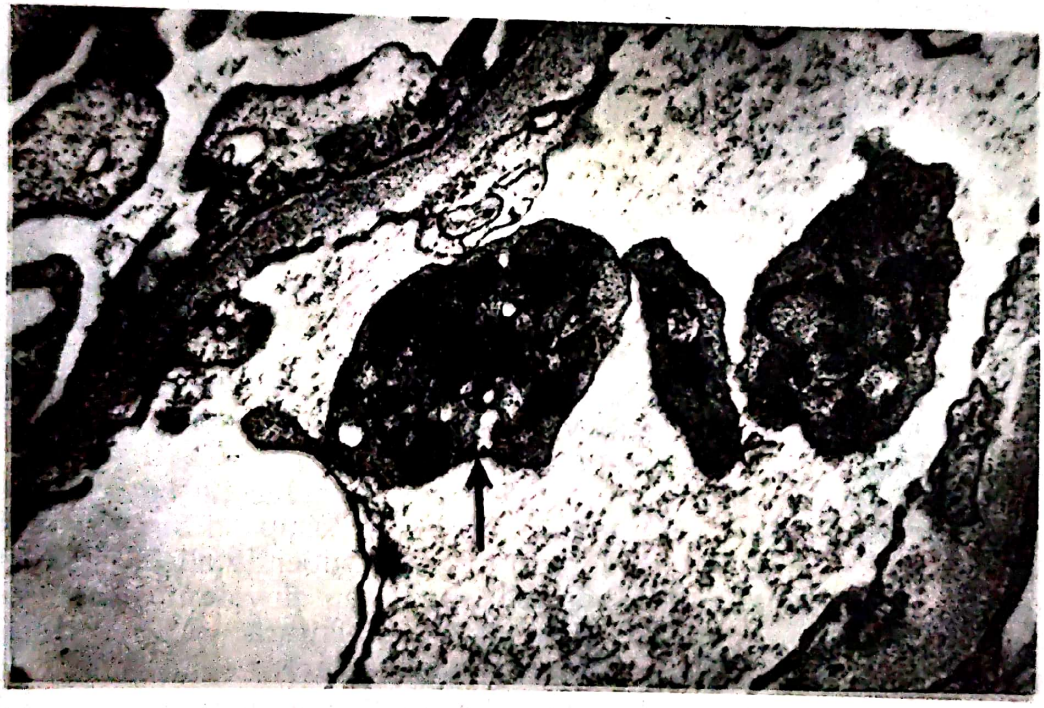


Fig. 2.6. Agregate trombocitare în lumenul capilar glomerular, ME×10 000.

brină sînt în general ușor de recunoscut pe colorațiile uzuale și se întîlnesc în procesul de coagulare sistemică intravasculară, în glomerulonefrita rapid progresivă, glomerulonefrita embolică focală ș.a.

Depozitele

Depozitele sînt materiale de acumulare extracelulară cu o compoziție chimică complexă și eterogenă, multe de origine hematogenă, derivate din precursori solubili care precipită sau polimerizează la nivelul MB, în spațiul mezangial sau podocitar. Unele depozite conțin substanțe cunos-

Scanned with OKEN Scanner

Fig. 2.7, *a*. Depozite granulare difuze de IgG le-a lungul MB și în mezangiu.

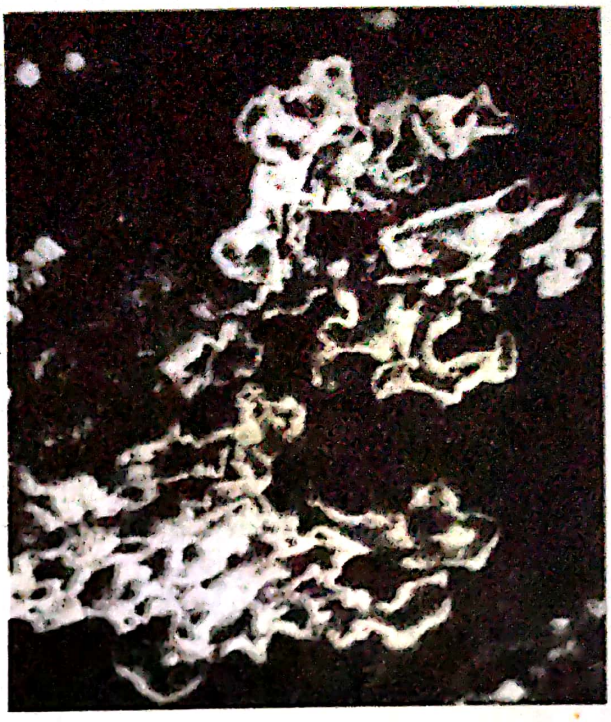


Fig. 2.7, *b*. Depozite liniare de IgG de-a lungul MB capilare.

cute (fibrină, fibrinoid, mucopolizahariде, lipoproteine, imunoglobuline), iar altele conțin substanțe necunoscute. Prin imunofluorescență (IF) s-a demonstrat că cele mai multe depozite conțin substanțe implicate în reacțiile imunologice : IgA, IgG, IgM, complement, fracțiuni ale acestuia, derivați ai fibrinei și fibrinogenului. După aspect, depozitele pot fi omogene, amorfe, granulare, cu o densitate comparabilă cu cea a MB (fig. 2.7, *a, b*). Se colorează variabil prin coloratia PAS sau prin coloratia tricrom, fiind deseori etichetate de tip „hialin" sau „fibrinoid". După diferitele poziții în care se găsesc față de MB, se descriu depozite subendoteliale, subepiteliale și intramembranoase. În raport cu întinderea și volumul lor determină diferite grade de îngroșare difuză sau segmentară a MB, antrenînd blocarea funcțională a diferitelor structuri glomerulare.

Depozitele subendoteliale (endomembranoase) sînt adesea abundente și difuze, cu extindere la nivelul laminei rara interna. Unele depozite sînt frecvent pozitive pentru fibrină-fibrinogen (produse de degradare a fibrinei), pe cînd altele sînt pozitive pentru imunoglobuline și C_3. În general, depozitele subendoteliale se extind în matricea mezangială sau înspre lumenul capilar. Se formează subendotelial o nouă lamina densa subțire, antrenînd o îngroșare considerabilă a peretelui capilar. În ME, depozitele pot să apară sub diferite aspecte : smocuri cu o densitate electronică scăzută, compacte și electrodense, granulare, fibrilare. Depozitele subendoteliale se întîlnesc în numeroase nefropatii glomerulare, ca : glomerulonefrita proliferativ-membranoasă, nefropatia lupică („wire-loops"), nefropatia gravidică, glomerulonefrita focală, sindromul Goodpasture, glomerulonefrita extracapilară și altele (fig. 2.8).

Scanned with OKEN Scanner

Fig. 2.8. Depozite osmiofile subendoteliale (Zollinger), ME×10 000.

Depozitele subepiteliale (extramembranoase) au un caracter nodular sau difuz. Depozitele nodulare, denumite și „humps"-uri (fig. 2.9, *a*), sînt caracteristice glomerulonefritei acute poststreptococice și, mai rar, se pot întîlni în glomerulonefritele nestreptococice. În ME apar ca depozite neargirofile situate între procesele podocitare net demarcate de lamina densa, pentru ca în fazele mai avansate această demarcare să se estompeze (fig. 2.9, *b*). În timpul degradării lor, depozitele nodulare iau un aspect ca „mîncat de molii". Aceste depozite rezultă din depunerea de imunocomplexe circulante de IgG și C_3. Depozitele nodulare se pot uneori observa și în secțiuni semisubțiri pe colorația tricrom Masson ca noduli roșietici izolați subepiteliali.

Depozitele nodulare („humps"-uri) dispar aproximativ după 6 săptămîni de la debutul acut al unei glomerulonefrite poststreptococice. „Humps"-urile trebuie diferențiate de alte depozite subepiteliale întîlnite în glomerulonefrita membrano-proliferativă și extramembranoasă. În glo-

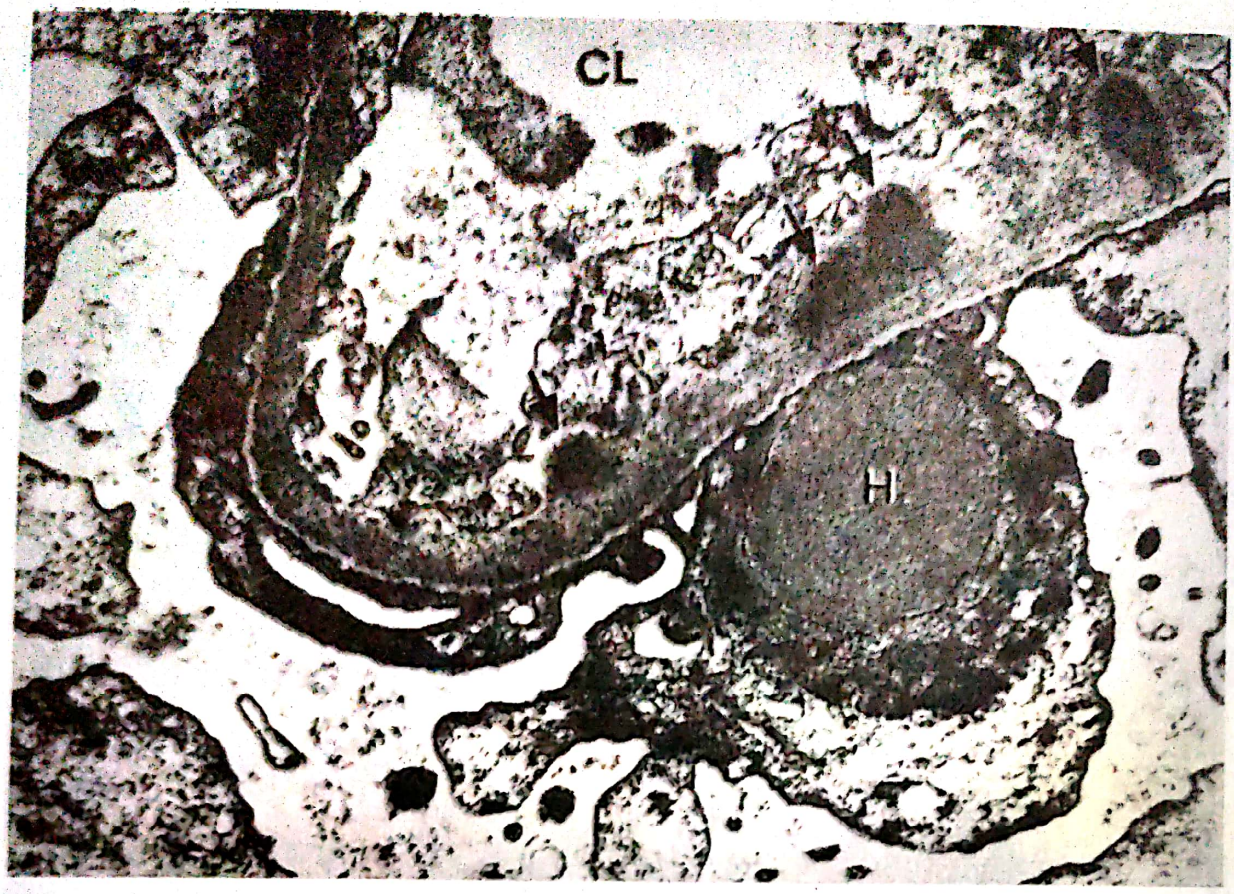


Fig. 2.9, *a*. Humps-uri (H) cu acumulări marcate de substanță osmiofilă intramembranos și subendotelial : lumen capilar (CL), (Zollinger), ME×19 000.

merulonefrita membrano-proliferativă depozitele sînt mai extinse, mai puțin proeminente și mai puțin demarcate de lamina densa. Depozitele întîlnite în glomerulonefrita extramembranoasă sînt mai lamelare și mult mai numeroase decît cele nodulare. Cu timpul suferă un proces de degradare lentă și pot deveni coalescente. Un aspect caracteristic al depozitelor subepiteliale îl constituie așa-numita imagine în „roată dințată", vizibilă în MO prin impregnare argentică. În ME, imaginea este dată de depozite neargirofile electrondense separate prin intervale relativ regulate de expansiunile argirofile ale laminei densa. Aceste depozite cu timpul devin complet încorporate în grosimea laminei densa. Procesele podocitare care acoperă depozitele prezintă un aspect marcat de fuziune. În timpul degradării, depozitele din jurul MB devin reticulare și granulare, cu formare de lacune și cu îngroșarea considerabilă a MB.

Depozitele intramembranoase pot fi primitive sau secundare. Depozitele secundare provin din încorporarea în grosimea MB a depozitelor restructurate extramembranoase observate în glomerulonefritele extramembranoase și membrano-proliferative. Depozitele primare intramembranoase se găsesc în numeroase forme de glomerulonefrite, în special în cele cu depozite nodulare (fig. 2.9, *c*).

Scanned with OKEN Scanner

Fig. 2.9, b. Depozite osmiofile subepiteliale (D); spațiul capsular (CS), lumenul capilar (CL), (Zollinger), ME×20 000.

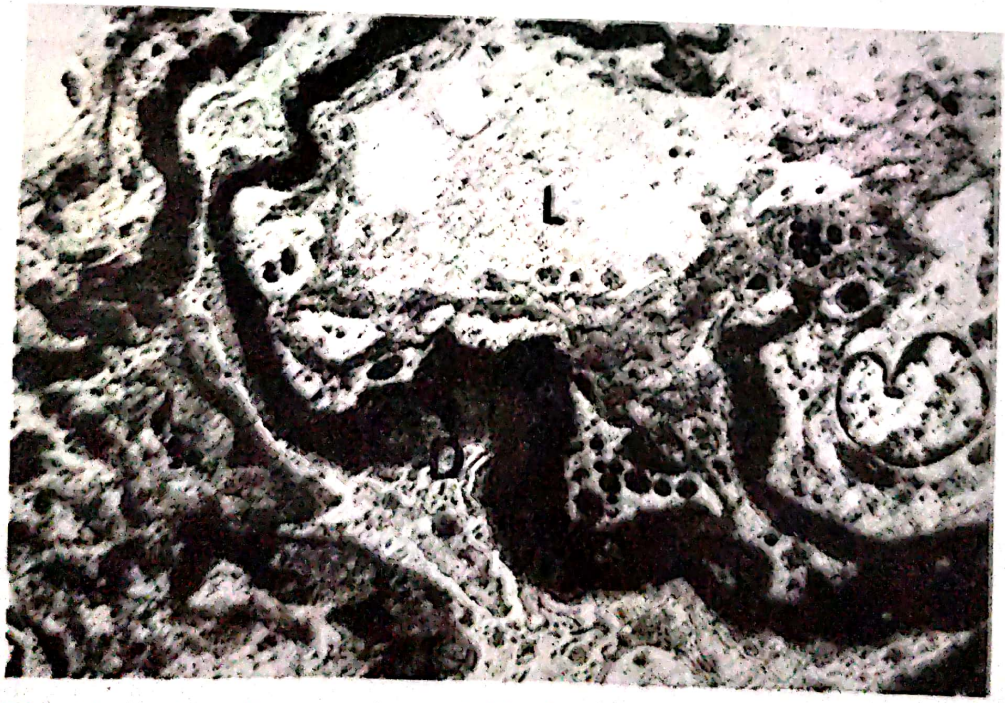


Fig. 2.9, c. Depozite marcate osmiofile intrabazale; lumen capilar (CL), ME×10 000.

Scanned with OKEN Scanner

Fig. 2.10. Îngroșare marcată a MB ale capilarelor glomerulare, ME×22 000.

Scanned with OKEN Scanner

Modificări ale membranei bazale

Membrana bazală capilară este un element structural important al peretelui capilar, constituind în condiții patologice o barieră de rezistență față de extinderea unor leziuni endocapilare. Membrana bazală poate fi sediul unor modificări directe (intrinseci) sau indirecte, prin numeroasele materiale de depozit care se pot acumula pe un versant sau altul al acestei structuri și/sau în interiorul ei. Cea mai importantă modificare a MB o constituie îngroșarea din diferite condiții descrisă ca o „modificare sau transformare membranoasă" (fig. 2.10). Transformarea membranoasă cu îngroșarea consecutivă a peretelui capilar se întîlnește în numeroase nefropatii glomerulare (glomerulonefrite, nefropatia diabetică, ischemie etc.). Cele mai comune modificări membranoase se produc prin : îngroșarea omogenă a laminei densa și a laminei rara interna și externa, dedublarea MB și îngroșarea MB prin materialele de depozit subendoteliale, subepiteliale sau intramembranoase. Dedublarea MB se caracterizează prin formarea unei pseudomembrane în urma interpunerii celulelor mezangiale sau a diferitelor materiale de depozit.

Modificări ale podocitelor

Celulele podocitare reacționează la cei mai variați stimuli patogeni. Reacțiile cele mai comune ale podocitelor în diferite tipuri de nefropatii constau în : hipertrofie, formarea de microvili (pseudovili) și fuziunea proceselor podocitare (fig. 2.11). Hipertrofia celulelor podocitare se însoțește de o dezvoltare a reticulului endoplasmatic, a aparatului Golgi, de o creștere a numărului de ribozomi și a veziculelor intracitoplasmatice, cu frecvente aspecte de fagocitoză. Cea mai importantă modificare este fuziunea proceselor podocitare. Un anumit grad de fuziune a proceselor podocitare se întîlnește în toate nefropatiile glomerulare, dar forma cea mai severă și extinsă apare în glomerulonefrita cu leziuni minime, extramembranoase și proliferativ-membranoase. Fuziunea proceselor podocitare este privită ca urmare a unei proteinurii persistente sau ca o reacție la circulația de macromolecule. Fuziunea dispare după remisiunea proteinuriei.

Semnificația substanței osmiofile din citoplasma podocitelor rămîne necunoscută. Caracterul fibrilar și granular al acestei substanțe sugerează o asemănare cu fibrilele de actomiozină sau cu resturile de degradare a unor imunodepozite. Unii autori consideră substanța osmiofilă podocitară ca fiind caracteristică nefrozei lipoidice sau ca un precursor al MB. Hipertrofia podocitelor și fuziunea proceselor podocitare pot fi asociate cu formarea de microvili. Necroza și necrobioza celulelor podocitare se întîlnește în glomerulii atrofici și apar ca mase neregulate electrono-opace, în grosimea cărora se mai poate recunoaște reticolul endoplasmic dilatat.

Modificări ale endoteliului

Modificările structurale ale celulelor endoteliale sînt de obicei mai pronunțate decît ale podocitelor. Principalele modificări reactive și altera-

Scanned with OKEN Scanner

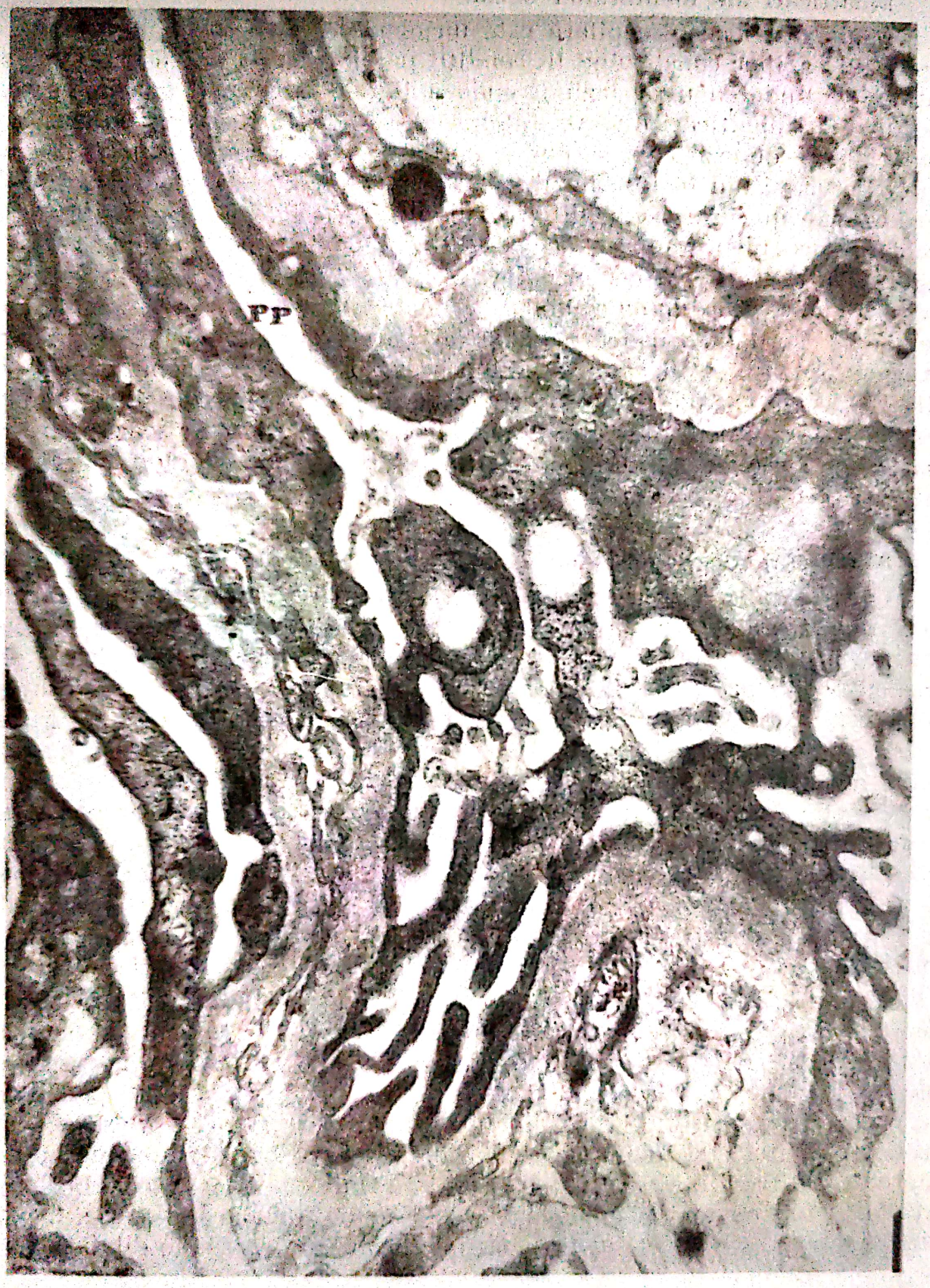


Fig. 2.11. Fuziunea proceselor podocitare (PP), ME×22 000.

Scanned with OKEN Scanner

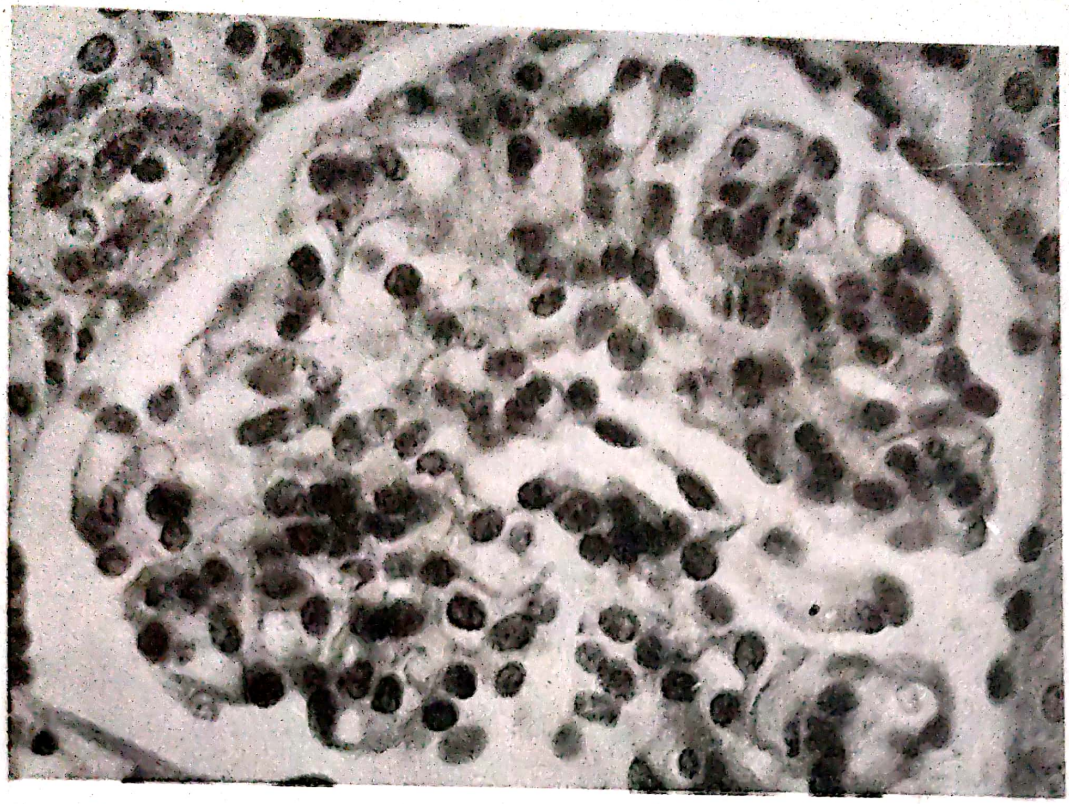


Fig. 2.12. Tumefierea celulelor endoteliale și proliferarea lor cu obliterarea lumenului capilar.

tive ale celulelor endoteliale în diferite condiții patologice sînt : tumefierea, degenerarea, hipertrofia și regenerarea lor. Tumefierea celulelor endoteliale este o reacție nespecifică, care interesează atît citoplasma cît și nucleul, ducînd la obliterarea lumenului capilar (fig. 2.12). Leziunea este un răspuns la acțiunea diferitelor noxe și este îndeosebi prezentă în stadiul exsudativ al glomerulonefritei și în toxemia gravidică. Edemul se însoțește de balonizări ale citoplasmei și evaginări sau amputații ale componentelor citoplasmatice (fig. 2.13). Infiltrarea lipidică a celulelor endoteliale se întîlnește îndeosebi în hiperlipemie, diabetul zaharat, sindromul nefrotic și bolile prin tezaurizare. Hipertrofia celulelor endoteliale se caracterizează printr-o creștere a reticulului endoplasmatic și formarea de pseudopode citoplasmatice (fig. 2.14). Apare ca un rezultat a unor stimuli de lungă durată și se întîlnește îndeosebi în glomerulonefrite și în rinichiul transplantat, ca și în cursul procesului de regenerare. În celulele endoteliale apar frecvent incluziuni lipidice și proteice. Necroza celulelor endoteliale este extrem de rară și se recunoaște prin condensarea citoplasmei și degradarea organitelor celulare. Celulele apar detașate de MB, cu dispariția fenestrărilor. Necroza și descuamarea celulelor endoteliale permit contactul direct al MB cu sîngele capilar, favorizînd formarea de microtrombi intracapilari. Celulele endoteliale au o mare capacitate de regenerare, fapt care explică procesul rapid de endotelizare la nivelul capilarelor afectate.

Scanned with OKEN Scanner

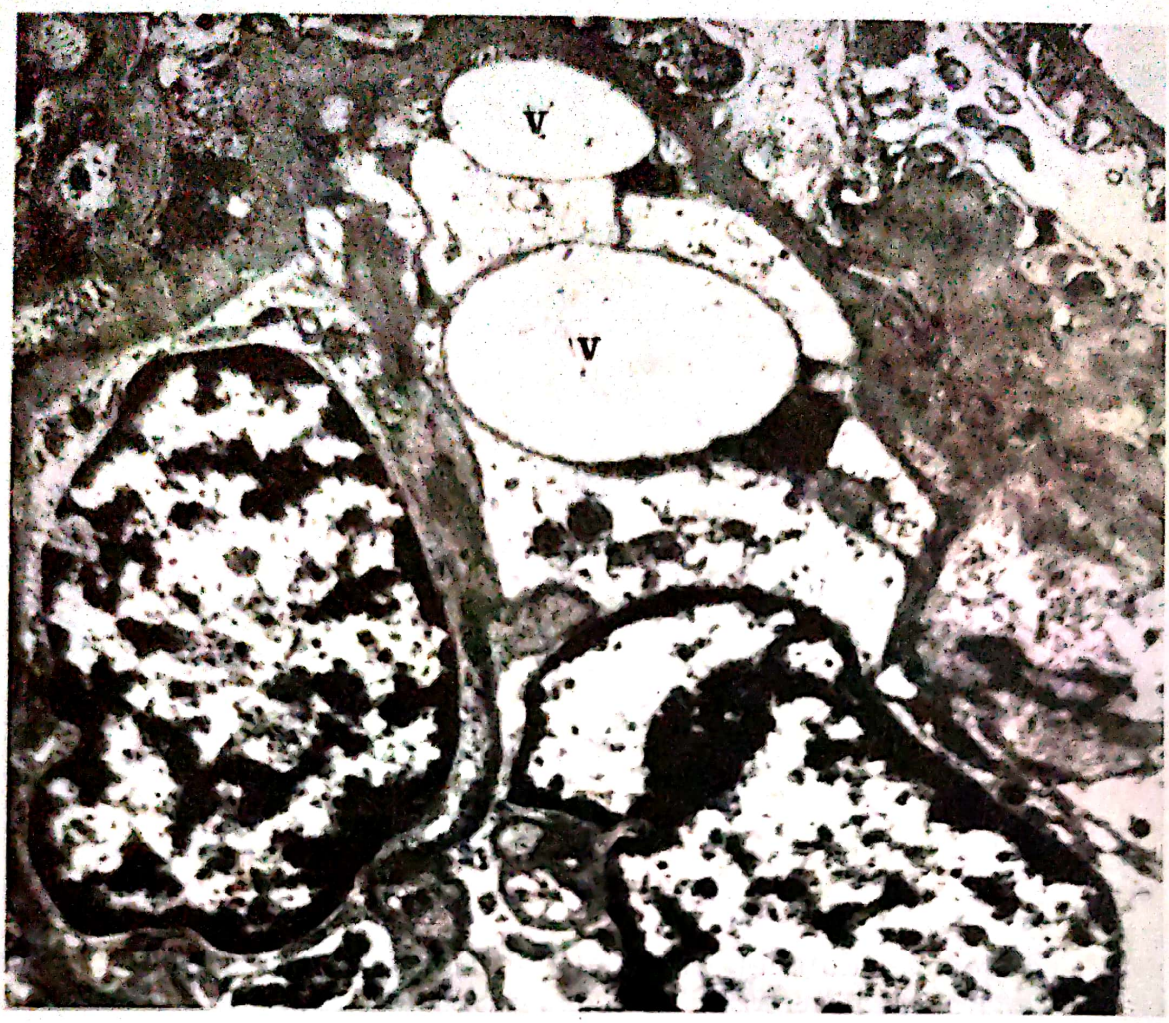


Fig. 2.13. Vacuolizări (V) ale citoplasmei celulelor endoteliale, ME×22 000.

Modificări ale mezangiului

Țesutul mezangial constituie principala structură de suport a capilarelor și totodată este mediul a numeroase reacții atît în condiții fiziologice cît și patologice. Aproape toate condițiile patologice care afectează glomerulii determină modificări ale acestei structuri. Lărgirea mezangiului și proliferarea celulelor mezangiale reprezintă cele mai caracteristice reacții ale țesutului mezangial (fig. 2.15). În condiții patologice, lărgirea matricei mezangiale poate fi asociată cu normocelularitate sau cu hipercelularitate mezangială.

Lărgirea matricei mezangiale, fără creșterea numărului celulelor mezangiale, cu sau fără scleroză mezangială, corespunde îndeosebi glomerulosclerozei diabetice, amiloidozei, plasmocitomului și rinichiului transplantat.

Lărgirea mezangiului cu o creștere a numărului de celule mezangiale se observă în glomerulonefritele exsudative și proliferativ-exsudative. Celulele mezangiale prezintă aspecte de hipertrofie, cu o creștere a organitelor citoplasmatice. În stadiile avansate ale glomerulonefritelor se pro-

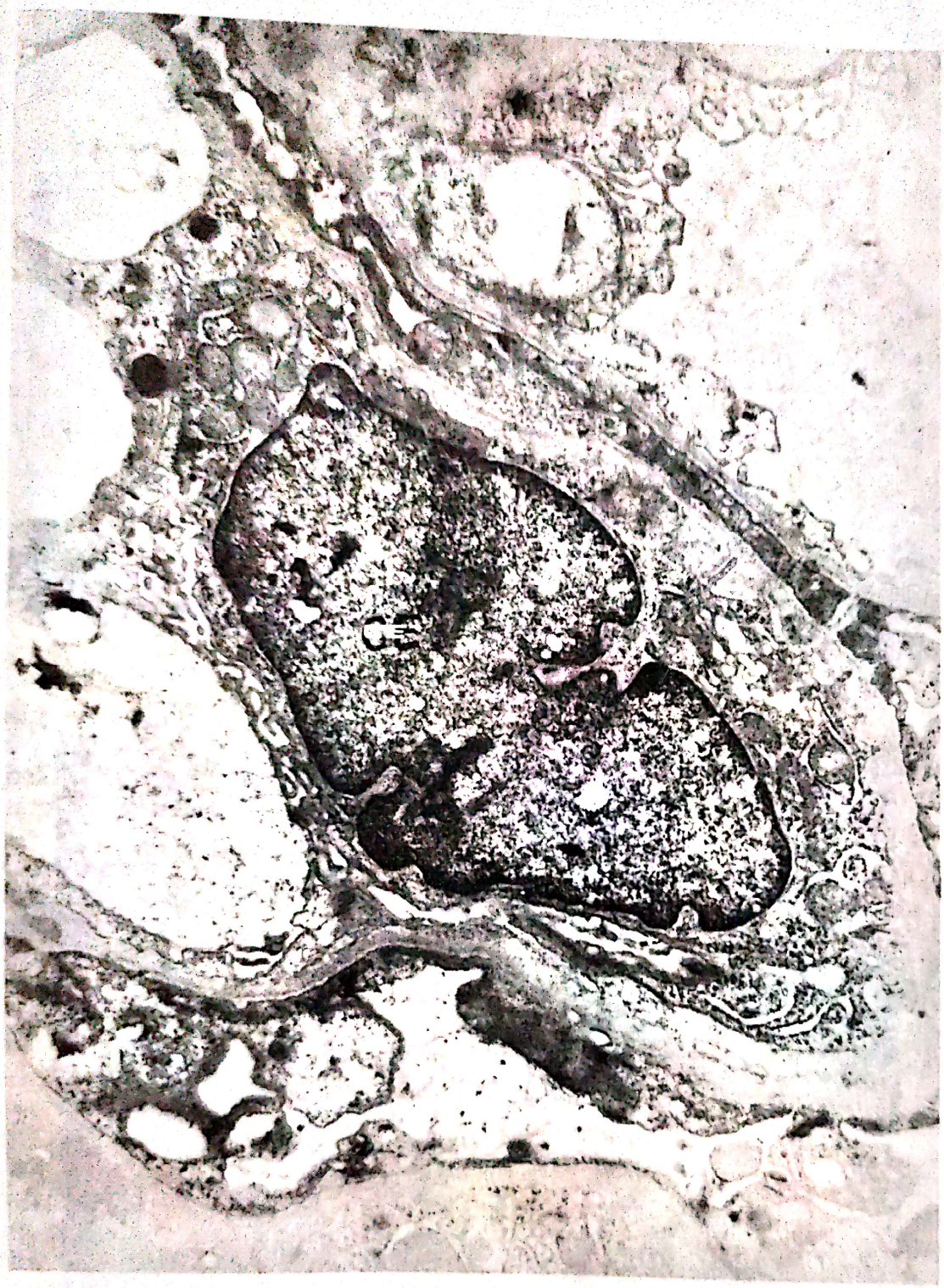


Fig. 2.14. Tumefierea celulelor endoteliale (CE) cu lobulația nucleilor. Creșterea reticulului endoplasmic, ME×10 000.

Scanned with OKEN Scanner

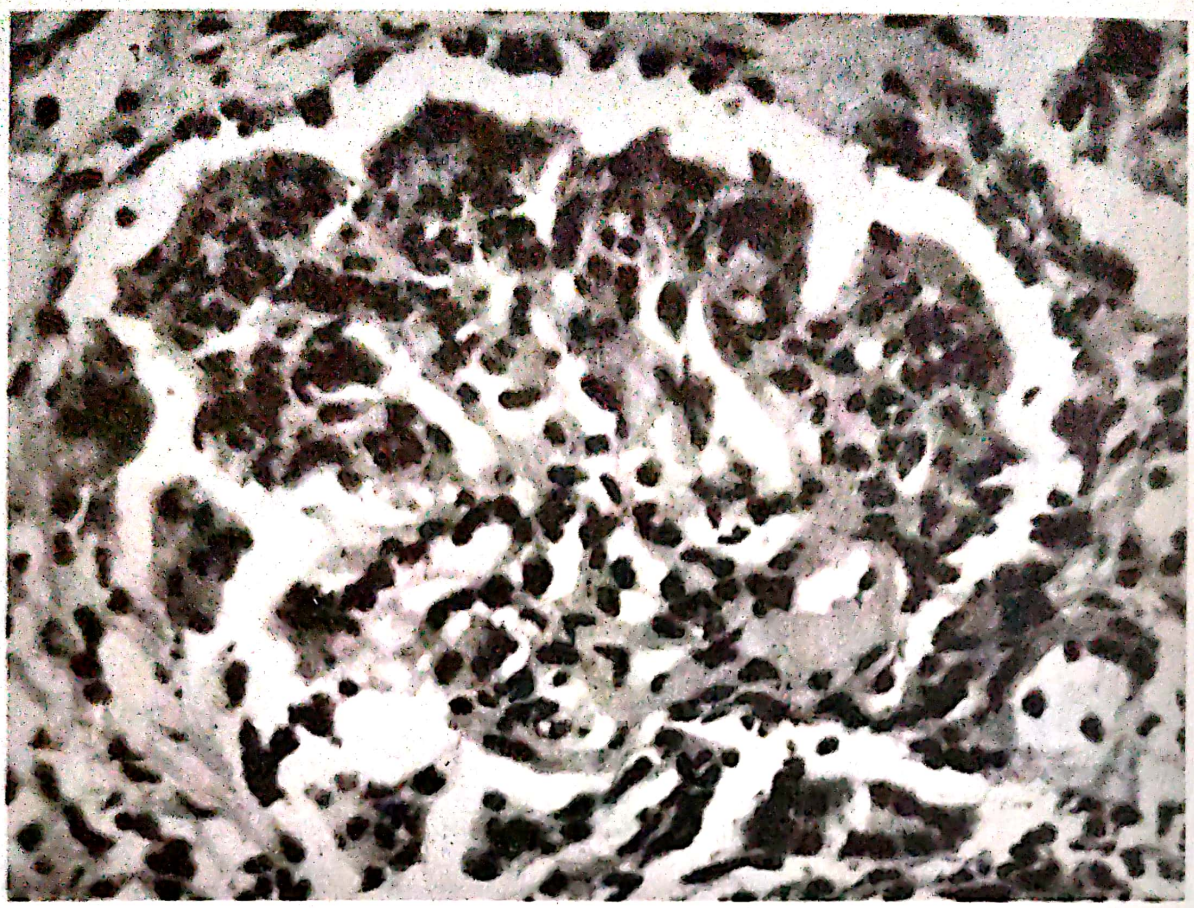


Fig. 2.15. Hipercelularitate mezangială cu lărgirea spațiului mezangial.

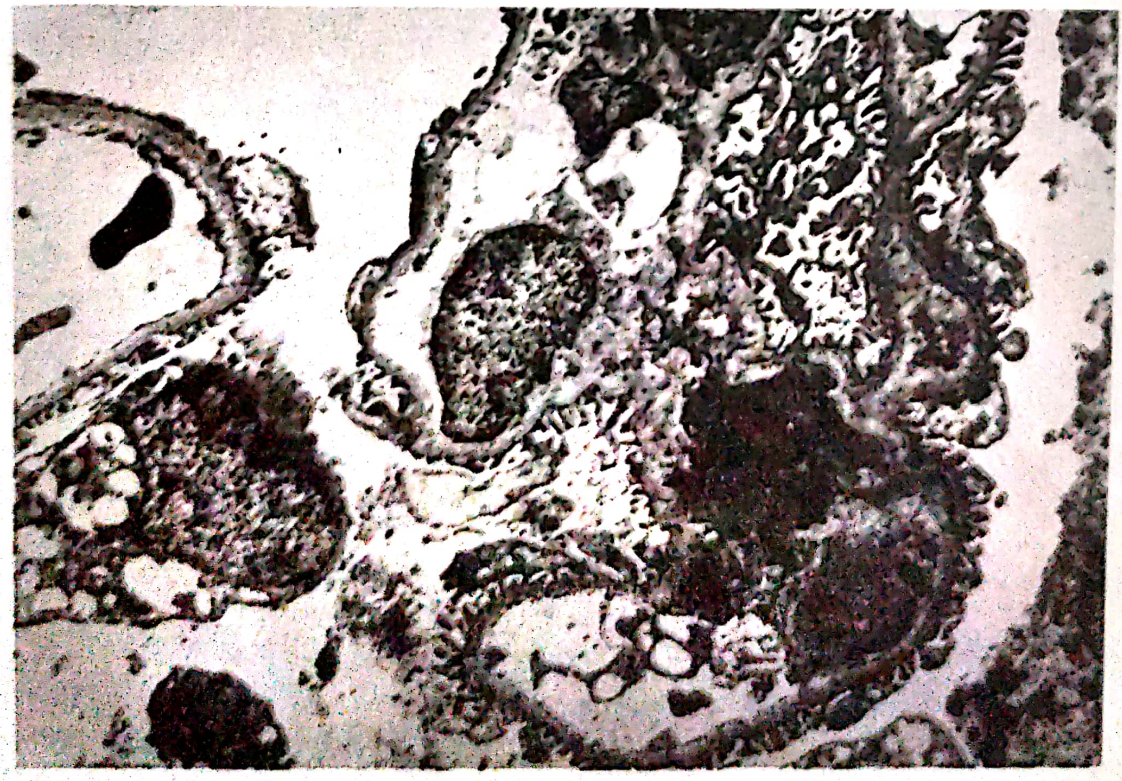


Fig. 2.16. Celule mezangiale degenerate cu hipercromazia și crenelarea nucleului, ME×10 000.

Scanned with OKEN Scanner

Fig. 2.17. False imagini de dedublare a MB glomerulare. Col. impregnare argentică.

duce o reducere progresivă a numărului de celule mezangiale și o creștere a matricei mezangiale. Din punct de vedere calitativ-semicantitativ se poate diferenția : lărgirea panmezangială (întreg mezangiul este lărgit) și lărgirea axială (porțiuni din mezangiu sînt lărgite).

Incluziuni lipo-proteice pot fi frecvent observate în ME în mezangiu, într-un mare număr de nefropatii glomerulare. În ME s-au descris trei tipuri de celule mezangiale : în repaus, active și degenerate. Celulele degenerate apar ratatinate cu nuclei hipercromi, crenelați (fig. 2.16). O proprietate caracteristică a celulelor mezangiale active este tendința de a migra între celulele endoteliale și MB, dînd pe colorația PAS și impregnarea argentică false imagini de dedublare a MB (glomerulonefrita membrano-proliferativă) (fig. 2.17).

Modificări ale capsulei glomerulare

Epiteliul parietal al capsulei poate fi sediul unei hiperplazii reactive, limitată sau extinsă la un mare număr de glomeruli. În diferite nefropatii glomerulare, celulele epiteliale hiperplaziate și hipertrofiate conțin incluziuni lipo-proteice. Necroza epiteliului și metaplazia cilindrică sînt modificări mai rar întîlnite. Celulele epiteliale hiperplaziate dispuse în straturi paralele dau aspectul de „semilune", care pot bloca în parte sau în totalitate spațiul de filtrare glomerulară (fig. 2.18). Acumularea fibrinei în spațiul capsular este considerată ca o condiție premergătoare formării semilunelor. Majoritatea celulelor care constituie se-

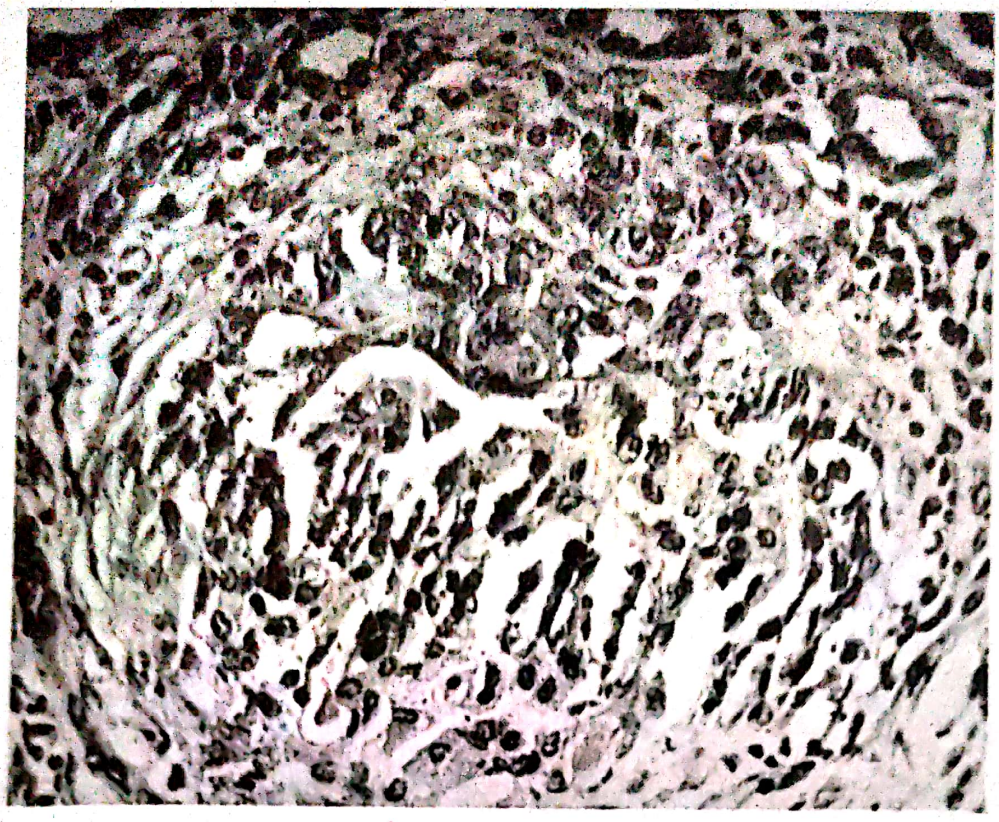


Fig. 2.18. Semilune epiteliale dispuse pe mai multe rînduri cu obturarea spațiului de filtrare.

milunele epiteliale sînt de origine epitelială capsulară. Au proprietatea de fagocitoză și de transformare fibroblastică. În semilunele epiteliale se găsesc filamente de fibrină și material granular. Agregatele de celule epiteliale pot duce la formarea de structuri adenomatoide (tubulizarea foiței parietale), frecvent acoperite de citoplasma celulelor podocitare. Cu timpul, semilunele epiteliale evoluează către regresiune și fibrozare, cu formarea unei rețele fibrilare de colagen. Leziunea poate fi reversibilă în absența unor depozite marcate de fibrină. Proliferarea epiteliului parietal, cu formarea semilunelor epiteliale și cu afectarea unui mare număr de glomeruli constituie un aspect caracteristic al glomerulonefritei rapid progresive.

Sinechiile rezultă prin fuziunea MB a anselor capilare și MB a capsulei. Depozitele de fibrină în spațiul capsular constituie o precondiție în formarea sinechiilor. Acestea au loc îndeosebi în inflamațiile exsudative primare ale glomerulilor și ocazional în tromboze și necroze ale capilarelor glomerulare (fig. 2.19).

Membrana bazală a capsulei glomerulare este adesea îngroșată și fragmentată (pielonefrita cronică, sindromul Goodpasture, sindromul Wegener etc.). Îngroșarea protuberanțială a capsulei prin prezența unor mase de material eozinofil sau fibrinoid între MB și epiteliul parietal („capsular drops") este considerată ca un aspect caracteristic al glomerulosclerozei diabetice. Depozite dense intramembranoase ale MB capsulare au fost semnalate în diferite tipuri de glomerulonefrite, în rinichiul transplantat, în pielonefrite și altele.

Scanned with OKEN Scanner

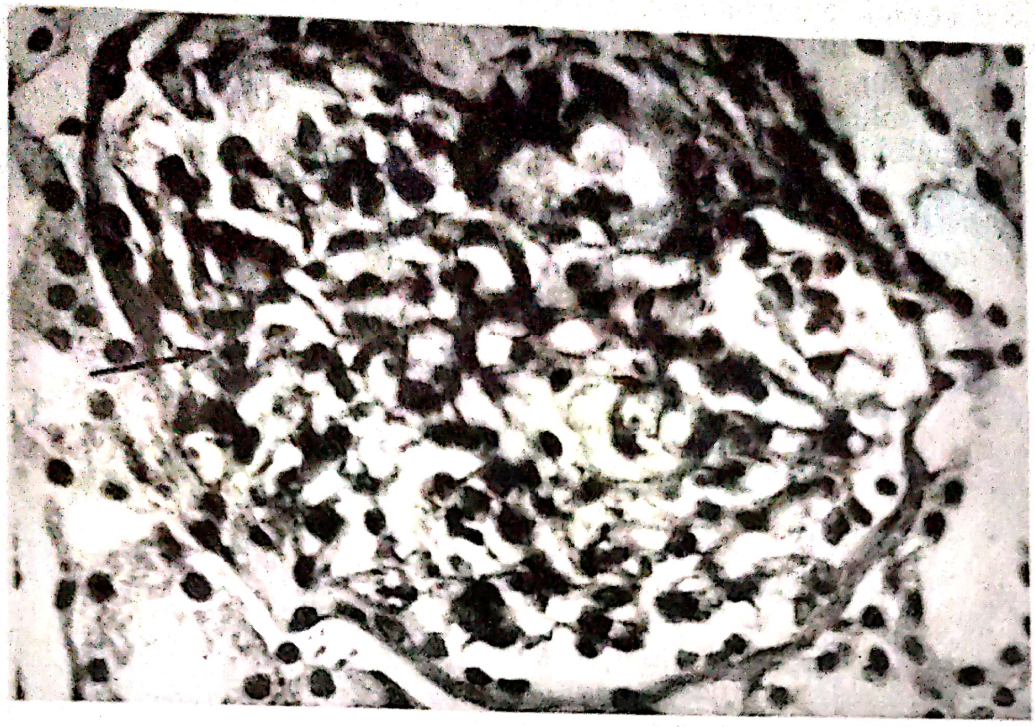


Fig. 2.19. Sinechii ale capsulei glomerulare.

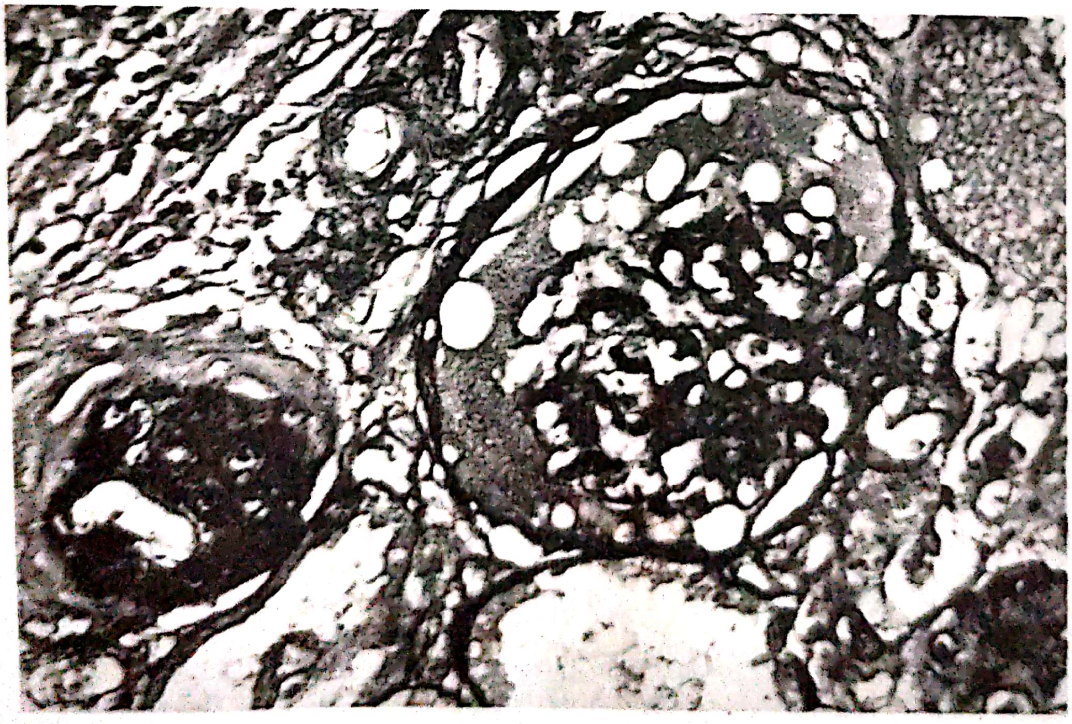


Fig. 2.20. Exsudat proteic în spațiul de filtrare. Col. PAS.

Scanned with OKEN Scanner

Spaţiul capsular. Pe materialul de biopunctură renală se remarcă frecvent în spaţiul de filtrare diferite materiale constituite din proteine (fig. 2.20), resturi de organite citoplasmatice, părţi din marginea „în perie" a tubului contort proximal, materiale care nu prezintă vreo semnificaţie patologică. Prezenţa de eritrocite, leucocite şi fibrină în spaţiul capsular are o semnificaţie patologică şi însoţeşte manifestările lezionale ale glomerulilor din diverse forme de nefropatii. Spaţiul de filtrare poate fi mult lărgit prin colapsul ghemului capilar, ca de exemplu în pielonefrită.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL III

Istoricul, nomenclatura și clasificarea nefropatiilor glomerulare

Istoria bolilor renale a început cu HIPOCRATE și AVICENA, care au făcut legătura între hidropizie și suferința rinichiului. Abia în 1827, RICHARD BRIGHT a făcut prima corelație anatomo-clinică între sindromul edematos, proteinurie și modificările morfopatologice renale. Observațiile lui BRIGHT au fost ulterior dezvoltate în Anglia (COPLAND, PROUT, GRAVES), Franța (RAYER, SOLON) și Germania (HENLE, REINHARD, FRERICHS, VIRCHOW). Pentru bolile renale a fost folosit în general termenul de *nefrită*, iar denumirea de *glomerulonefrită* a fost introdusă abia în 1876 de KLEBS.

Primele clasificări ale nefropatiilor glomerulare (NG) s-au bazat pe date clinice și morfopatologice, cele din urmă stabilite însă numai pe rezultatele obținute la necropsie. Dintre diversele clasificări, menționăm aceea a lui SENATOR (1891), care diferențiază nefrita acută și nefrita cronică, clasificarea lui LÖHLEIN (1910) și altele.

Un progres important a fost reprezentat de lucrările lui VOLHARD și FAHR, care au stat mult timp la baza studiului bolilor renale, prin introducerea în 1914 a primei clasificări raționale a NG în glomerulonefrite (GN) difuze cu hipertensiune (forme acute, cronice și terminale) și GN focale (acute sau cronice). Ulterior, ei precizează împărțirea GN în acute, subacute, subcronice (extra- sau intracapilare) și cronice.

Clasificări ulterioare, cum ar fi cea a lui RUSSEL (1930), au introdus și criterii etiopatogenetice, pe lîngă cele histologice, deosebind în acest sens nefritele toxice și ischemice. De asemenea se menționează formele de GN proliferativă și GN segmentară și focală. BELL (1938) clasifică GN în acută, subacută și cronică, adoptînd atît criterii etiologice cît și morfologice.

O clasificare simplă și mult utilizată, bazată mai mult pe date clinice, a fost aceea a lui ELLIS (1942), care împarte „nefritele" în două tipuri : *tipul* I, precedat frecvent de infecție și evoluînd cu hematurie, proteinurie și HTA tranzitorie și *tipul* II, caracterizat prin edeme masive și proteinu-

Scanned with OKEN Scanner

rie importantă, fără relaţie cauzală evidentă cu o infecţie. Ulterior, WILSON a stabilit modificările morfologice corespunzătoare celor două tipuri ale lui ELLIS şi a diverselor variante aparţinînd lor.

Odată cu introducerea în practică a biopsiei renale, prin puncţie percutană, s-a putut cunoaşte mai bine substratul lezional al diverselor forme de NG, precum şi corelaţia acestora cu tabloul clinico-biologic, etiopatogenia şi evoluţia.

Dezvoltarea tehnicilor histologice moderne şi în special aplicarea IF şi ME au dus la o mai bună înţelegere a morfologiei şi patogeniei bolilor renale.

Clasificările cunoscute în ultimele două decenii păstrează în parte criteriile clinice şi evolutive, bazîndu-se însă în mod deosebit pe datele histopatologice oferite de biopsia renală. Astfel de criterii au fost utilizate de KINOSHITA (1966), ZOLLINGER (1966), HEPTINSTALL (1966), EARLE (1970) ş.a.

Precizări importante asupra variatelor leziuni anatomo-patologice din NG au fost aduse de clasificarea lui BOHLE (1969, 1974), larg acceptată de autorii germani : 1) GN endocapilară acută, tip poststreptococic ; 2) GN mezangio-proliferativă ; 3) GN mezangio-proliferativă cu semilune focale ; 4) GN mezangială minimală cu sau fără SN ; 5) GN sclerozantă focală ; 6) GN membranoasă ; 7) GN membrano-proliferativă ; 8) GN mezangio-proliferativă rapid progresivă, cu semilune difuze sau necrotizantă ; 9) GN exsudativă ; 10) GN lobulară pură ; 11) GN focală tip Löhlein.

Ulterior, criteriile clinice au fost abandonate de numeroşi autori ale căror clasificări sînt bazate pe criterii strict morfologice. Astfel, RENÉE HABIB (1970) prezintă următoarea clasificare : 1) Nefroza (GN cu leziuni glomerulare minime) ; 2) leziuni glomerulare specifice (GN în diabet, GN în amiloidoză, microangiopatia trombotică, nefrita lupică) ; 3) modificări glomerulare nespecifice (GN difuză, GN cu depozite extramembranoase, GN proliferativă cu diverse variante, GN focală cu variantele sale şi GN neclasificabile). CHURG (1970), GLYDA (1971), CAMERON (1972) prezintă de asemenea clasificări morfologice relativ similare.

În 1972, PRISCILLA KINCAID-SMITH a sistematizat împărţirea NG pe baza criteriilor morfologice prezentînd o clasificare acceptată de mulţi autori (tabelul 1).

Tabelul 1

1. Glomeruli fără leziuni sau leziuni glomerulare minime în MO

1.1. Glomeruli normali în MO, IF şi ME.

1.2. *Glomeruli normali în MO, dar cu fuziunea proceselor podocitare în ME ; modificări tipice în aşa-numitul „sindrom nefrotic cu leziuni minime". IF de obicei negativă, răspuns bun la corticoterapie.*

1.3. *Leziuni minore în MO, cu depozite mezangiale difuze de IgA şi IgG ; IF este esenţială pentru determinarea acestei categorii ; ME arată de asemenea depozite mezangiale ; simptomul clinic caracteristic este hematuria ; frecvent asociată cu glomerulonefrita proliferativă segmentară şi focală.*

1.4. *Proliferare minoră în MO; IF de obicei necaracteristică.*
1.5. *Creştere minoră a matricii mezangiale sau îngroşarea MB; IF frecvent negativă; ME utilă pentru precizare.*

2. Leziuni glomerulare difuze

2.1. *Glomerulonefrita membranoasă difuză; modificări difuze în toţi glomerulii; impregnaţia argentică arată aspect „dinţat" al versantului epitelial al MB; în IF depozite de IgG; termenul de „glomerulonefrită membranoasă" include atît modificări intra- cît şi extramembranoase; IF este tipică şi caracteristică; depozite de IgG, complement, fibrină şi IgM de-a lungul pereţilor capilari; depozitele pot fi demonstrate şi în ME.*
2.2. *Glomerulonefrita proliferativă difuză.*
2.2.1. Glomerulonefrita difuză endocapilară proliferativă şi exsudativă; creştere numerică celulară şi leucocitară; forma poststreptococică a glomerulonefritei; IgG, C şi fibrină în IF, uneori IgM şi IgA; depozite extramembranoase sau formare de „humps"-uri.
2.2.2. Glomerulonefrita difuză endocapilară.
2.2.3. Glomerulonefrita proliferativă difuză mezangială; creşterea matricii mezangiale şi celulelor mezangiale.
2.2.4. Glomerulonefrita proliferativă difuză cu asocierea semilunelor epiteliale; dacă peste 50% dintre glomeruli arată semilune, prognosticul este rezervat.
2.2.5. Glomerulonefrita proliferativă difuză cu modificări focale şi segmentare mezangiocapilare (mebrano-proliferative); grupul este redus, probabil un subgrup la 2.2.6.
2.2.6. Glomerulonefrita difuză mezangiocapilară (membrano-proliferativă); include glomerulonefritele lobulare şi difuze mezangiocapilare.
2.2.7. Glomerulonefrita difuză mezangiocapilară cu depozite dense în MB.
2.3. *Leziuni mezangiale difuze şi/sau ale MB, fără proliferare.*

3. Leziuni glomerulare focale

3.1. *Glomerulonefrita proliferativă segmentară şi focală.*
3.2. *Hialinoza segmentară şi focală.*
3.3. *Fibroza sau scleroza segmentară şi focală.*

THOENES (1974) a modificat clasificările anterioare a lui HABIB, CHURG şi KINCAID-SMITH diferenţiind GN difuze, focale şi segmentare.

Deşi din datele prezentate anterior rezultă că nu există un consens unanim în clasificarea NG, criteriile morfologice s-au dovedit cele mai importante din punct de vedere practic, oferind date obiective. Cu toate că terminologia folosită de diverşi autori nu este identică, pot fi regăsite uşor formele anatomo-patologice corespunzătoare.

APLICAREA ÎN PRACTICĂ A CLASIFICĂRII ACTUALE A NEFROPATIILOR GLOMERULARE

Necesitatea utilizării în practică a unei clasificări a nefropatiilor glomerulare (NG) are o importanţă tot mai mare datorită numărului mare de afecţiuni glomerulare cunoscute, a căror sistematizare a devenit foarte dificilă.

Scanned with OKEN Scanner

Caracterele clinico-biologice și morfologice, cît și mecanismele patogenetice și factorii etiologici sînt foarte variate și de multe ori neprecizate.

În aceste condiții, NG nu mai pot fi clasificate pe baza unui criteriu unitar, în sensul ca fiecărei afecțiuni glomerulare să-i corespundă o cauză precisă, leziuni distincte, manifestări clinice specifice și un tratament bine definit.

Pentru precizarea diagnosticului într-un anumit caz de NG este deosebit de importantă *utilizarea asociată* a criteriilor clinico-biologice, morfologice, patogenetice și etiologice.

Procedînd astfel, în stabilirea diagnosticului se va realiza aplicarea mai exactă a cunoștințelor și progreselor actuale ale nefrologiei clinice și în același timp diagnosticul va oferi o mai bună orientare prognostică și terapeutică.

I. Clasificarea clinică sau clinico-biologică

În general, NG au o expresie clinică foarte săracă. Ele se pot manifesta prin semne urinare (proteinurie, hematurie, oligurie), semne de retenție a sodiului (edeme), hipertensiune arterială (HTA) și insuficiență renală (IR), care pot fi prezente în mod izolat sau asociate în mod variat.

Modalitatea în care se asociază aceste semne, intensitatea și evoluția lor, permit diferențierea mai multor *sindroame clinico-biologice*. Aceste sindroame nu sînt net separate și ele pot să se suprapună în parte, după cum uneori pot să se transforme treptat în alt sindrom. Diferențierea lor este însă utilă în practică, deoarece : a) pot permite orientarea diagnosticului spre anumite entități anatomo-clinice, mai mult sau mai puțin caracteristice ; b) oferă un cadru de bază la care putem ulterior să adăugăm în mod treptat și alte date în urma investigațiilor morfopatologice, patogenetice, etiologice ; c) ajută la stabilirea prognosticului și la aplicarea unei terapii raționale. Este important de reținut că manifestările clinico-biologice renale ale unor NG se pot asocia cu semne sau manifestări extrarenale, legate de o eventuală boală generală sau sistemică în cadrul căreia apare și afectarea renală. Și aceste semne trebuie luate în considerare în stabilirea diagnosticului corect a unei NG.

În cadrul NG pot fi observate următoarele sindroame clinico-biologice :

1. sindromul nefritic,
2. sindromul nefrotic (SN),
3. NG oligosimptomatice,
4. sindromul de insuficiență renală acută (IRA),
5. sindromul de insuficiență renală cronică (IRC).

1. **Sindromul nefritic** se poate prezenta sub mai multe variante, în raport cu modalitatea de debut și evoluția sa : sindromul nefritic acut, rapid progresiv sau cronic.

a) *Sindromul nefritic acut.* Cuprinde NG care debutează brusc, fiind deseori asociate cu o infecție microbiană care precede suferința renală. Sindromul se caracterizează prin hematurie și proteinurie, oligurie de intensitate variabilă, scăderea filtrației glomerulare, retenție de sodiu și apă (edeme), hipertensiune arterială reversibilă. Există ten-

Scanned with OKEN Scanner

dinţă la vindecare spontană, într-un procent variabil, dar unele cazuri pot evolua spre IRC.

b) *Sindromul nefritic rapid progresiv* este o varietate mai rară a sindromului nefritic, caracterizată prin debut mai insidios, asociat inconstant cu o infecţie microbiană. Tabloul clinic este dominat de IR progresivă, de obicei cu oligurie, şi are tendinţă foarte redusă la vindecare, ducînd de obicei în cîteva luni la moarte, dacă nu se asigură supravieţuirea bolnavului prin dializă cronică.

c) *Sindromul nefritic cronic.* Apare în NG mai vag definite, cu debut insidios, caracterizate prin diverse grade de proteinurie, hematurie şi de obicei HTA, care se asociază cu alterare funcţională renală lent progresivă. După 5—10 ani sau mai mult de evoluţie, se ajunge de obicei la IRC terminală. În stadiile terminale de IRC, sindromul nefritic cronic poate fi greu de diferenţiat de alte nefropatii (glomerulare, tubulo-interstiţiale sau vasculare) care pot duce la IRC.

2. **Sindromul nefrotic** (SN). Apare în diverse NG care prezintă proteinurie importantă (de obicei peste 3,5 g/24 ore), hipoalbuminemie (sub 3 g %), hipovolemie, retenţie de sodiu şi apă cu apariţia edemelor. În plus, există frecvent tendinţă la hiperlipidemie şi hipercolesterolemie.

SN poate apare în NG acute sau cronice, NG primitive sau secundare (diabet, amiloidoză, LED). SN poate fi singura manifestare a NG sau poate fi asociat cu alte manifestări. În sfîrşit, SN poate apare numai pe o perioadă limitată din istoria naturală a NG sau pe toată durata evoluţiei lor.

Evoluţia SN este variabilă fie către remisiune, fie către IRC instalată mai lent sau mai rapid, timp în care pot apare diverse complicaţii.

În cazul instalării unui SN în cursul evoluţiei unei NG se impune necesitatea efectuării PBR, pentru precizarea substratului morfopatologic.

3. **NG oligosimptomatice (Anomalii urinare persistente asimptomatice. Proteinurie sau hematurie izolată).** Unii bolnavi cu NG pot să prezinte : 1) *proteinurie izolată* de intensitate redusă sau moderată, dar fără alte anomalii sistemice sau renale (hematurie, HTA, IR, hipoprotidemie, edeme, infecţie urinară, litiază), sau 2) *hematurie izolată* cu caracter recidivant sau persistent, cu sau fără proteinurie discretă. Prognosticul şi evoluţia acestor forme sînt dependente de etiopatogenia şi substratul histopatologic al NG cauzale.

4. **Sindromul de insuficienţă renală acută** poate reprezenta, mai rar, modul de manifestare clinică al NG prin instalarea rapidă a unei oligoanurii asociată cu scăderea marcată a funcţiei renale şi retenţie azotată. Evoluţia este dependentă de NG care a determinat instalarea IRA.

5. **Sindromul de insuficienţă renală cronică** poate reprezenta manifestarea iniţială a numeroase NG, care evoluează insidios sau latent, primele semne care apar fiind cele de IRC.

II. Clasificarea histopatologică a nefropatiilor glomerulare

În domeniul NG s-au făcut în ultimul timp progrese considerabile prin introducerea pe scară tot mai largă a biopsiei renale. Au existat difi-

cultăți serioase în selecția bolnavilor, interpretarea biopsiilor, terminologia utilizată, dar în prezent s-a ajuns la un oarecare acord.

În afecțiunile glomerulare pot apare și modificări secundare (metabolice și apoi structurale) ale celorlalte structuri (tubi, interstițiu, vase), a căror nutriție poate fi influențată de diminuarea sau întreruperea circulației sanguine la nivelul glomerulilor.

Procesele patologice glomerulare sînt în majoritatea cazurilor de natură inflamatorie și, mai rar, metabolică sau degenerativă. În general, prin denumirea de *glomerulonefrite* (GN) se înțeleg afecțiunile glomerulare caracterizate printr-un proces inflamator abacterian, nesupurativ, care afectează glomerulii ambilor rinichi. În cazul unei afectări glomerulare în care natura inflamatorie nu apare în mod evident ori este degenerativă sau metabolică, ar fi mai recomandabilă utilizarea termenului de *nefropatie glomerulară* sau *glomerulopatie*.

Leziunile glomerulare sînt variate ca topografie și extindere. Glomerulii pot prezenta leziuni care afectează întregul ghem capilar (leziuni *difuze*) sau numai cîteva din ansele capilare ale glomerulului (leziuni *segmentare*). Procesul patologic poate cuprinde, pe de altă parte, un număr variabil din totalitatea glomerulilor. Pot fi afectați toți glomerulii sau marea lor majoritate (leziuni *generalizate*), iar alteori pot fi afectați doar o parte din totalitatea glomerulilor (leziuni *focale*).

Procesul patologic poate interesa în diverse grade elementele structurale fundamentale ale glomerulilor : celulele endoteliale, celulele mezangiale și matricea mezangială, MB a capilarelor glomerulare, celulele epiteliale podocitare, capsula Bowman și celulele epiteliale parietale.

Cele mai importante leziuni care afectează aceste structuri, în esență, sînt :

a) proliferări ale celulelor glomerulare și

b) depuneri de substanțe cu o compoziție chimică complexă la nivelul diferitelor structuri.

a) *Proliferările celulare* pot fi endocapilare sau extracapilare.

Proliferările endocapilare apar în interiorul lobulilor glomerulari și pot cuprinde celulele mezangiale și celulele endoteliale. Proliferările endocapilare afectează funcția glomerulară, pe de o parte, prin îngustarea lumenelor capilare și, pe de altă parte, prin micșorarea spațiului urinar în urma creșterii ghemului capilar.

Proliferările extracapilare sînt reprezentate de proliferarea celulelor epiteliale parietale ale capsulei Bowman, formînd așa-numitele „semilune epiteliale". Celulele epiteliale viscerale sau podocitele participă într-o măsură mai redusă la proliferarea extracapilară. Proliferarea extracapilară duce la aderențe sau simfize parietocapilare, iar în cazul apariției semilunelor epiteliale la micșorarea pînă la dispariția spațiului de filtrare.

b) *Depozitele* sînt de cele mai multe ori de natură imună (imunoglobuline, complement, complexe imune, precum și fibrină sau fibrinogen). Alteori este vorba de substanțe proteice și glicoproteice, cum sînt depunerile de amiloid, hialin, fibrinoid etc.

Scanned with OKEN Scanner

Depozitele pot fi situate la nivelul mezangiului sau la nivelul peretelui capilar. În acest ultim caz pot fi localizate extra-, endo- sau intramembranos.

Alte leziuni care apar frecvent în NG cronice sînt leziunile fibroase, hialinozele şi sclerozele glomerulare.

Tipurile (formele) histopatologice. Pot fi descrise diverse tipuri histopatologice, în raport cu natura leziunilor glomerulare, modul lor de asociere, localizarea şi gradul lor de intensitate. Tipurile anatomopatologice interesează nu numai pe morfopatologi, ci şi pe nefrologi şi clinicieni, deoarece ele prezintă deseori un anumit corespondent clinico-biologic, evolutiv şi prognostic. Aceste tipuri vor fi prezentate la capitolul glomerulopatiilor primitive. Ele sînt următoarele :

a) NG cu leziuni minime
b) NG extramembranoasă sau „membranoasă"
c) NG focale, care pot fi proliferative sau sclerozante
d) NG proliferative difuze, care cuprind aspecte multiple, deseori asociate între ele :
   1. exsudative,
   2. endocapilare,
   3. extracapilare,
   4. endo- şi extracapilare,
   5. proliferativ-membranoase (cu varianta lobulară).
e) NG cu depozite mezangiale de IgA şi IgG (boala BERGER).
f) NG neclasificabile.

Se întîlnesc însă şi tipuri anatomopatologice *specifice* pentru anumite boli generale (amiloidoză, glomeruloscleroză diabetică nodulară), sau cel puţin sugerînd o anumită etiologie (LED, PAN etc.).

III. Clasificarea patogenetică

Un progres important în cunoaşterea patogenezei NG a fost realizat de numeroase studii bazate pe cercetări imunologice şi imunochimice, efectuate cu ajutorul unor seruri imune conţinînd antiproteine umane serice specifice. Aceste studii au fost aplicate în nefrologia clinică prin cercetarea fragmentelor de biopsie renală şi imunofluorescenţă (IF) :

a) *studii imunohistologice,* bazate mai ales pe examenul histologic al secţiunilor renale tratate cu seruri imune specifice marcate cu fluoresceină (isotiocianat de fier) ;

b) *studii de eluţie,* după omogenizare, spălare şi suspensie în soluţie tampon, care permit uneori identificarea antigenelor şi anticorpilor ;

c) *evidenţierea serică a unor imunoreactanţi* (anticorpi anti-MBG, complexe imune circulante, complementul (C) şi factori de activare ai C ş.a.).

S-au putut astfel preciza, din punct de vedere patogenetic, două tipuri principale de leziuni glomerulare :

A) leziuni glomerulare de origine imună ;
B) leziuni glomerulare neimunologice.

Scanned with OKEN Scanner

A) **Rolul mecanismelor imune**

În producerea majorității NG se recunoaște rolul unor mecanisme imune, fie drept cauză declanșatoare, fie ca mecanisme de întreținere.

Sînt considerate ca importante mai multe mecanisme imune în producerea NG :

1. *Mecanismul anticorpilor anti-MBG* care se fixează în mod specific de anumite structuri antigenice ale MBG, formînd complexe Ag-Ac și declanșînd procesul inflamator glomerular. Mecanismul este rareori întîlnit în patologia umană (de exemplu în sindromul Goodpasture). Acest mecanism prezintă în IF depuneri uniforme și regulate de IgG și C situate pe partea endotelială a MB, caracterizînd tipul *liniar* al depozitelor imunofluorescente. Anticorpi anti-MBG au putut fi evidențiați prin eluție din fragmente de rinichi și uneori din serul sanguin.

2. *Mecanismul complexelor imune (CI)* este caracterizat prin depunerea în glomeruli a unor complexe imune Ag-Ac, în care nici Ag nici Ac nu au specificitate renală. Complexele imune Ag-Ac se formează în circulația sanguină și datorită anumitor particularități rămîn solubile, fiind depuse la nivelul glomerulilor unde pot fi evidențiate pe partea epitelială a MB și/sau în mezangiu. În patologia umană mecanismul imun prin CI este cel mai frecvent întîlnit (80—95%). În IF se evidențiază IgG și C dispuse în mod neregulat, de tip „granular", în MB și mezangiu. Uneori CI pot fi evidențiate în serul sanguin.

Indiferent de procesul imun inițial, reacția de combinare Ag-Ac declanșează intervenția mai multor sisteme intermediare, care fac parte din mecanismele naturale de apărare ale organismului : activarea complementului, afluxul de polinucleare, activarea plachetelor, coagularea și fibrinoliza. Rezultatul este producerea locală a unui proces inflamator, care duce la dezvoltarea leziunilor glomerulare.

B) **Rolul mecanismelor neimunologice**

Într-un număr mai redus de NG leziunile se produc prin alte mecanisme și în primul rînd prin alterații biochimice de natură diversă : toxică, metabolică, vasculară și degenerativă. Depozitele de imunoglobuline lipsesc, dar se pot găsi depuneri de complement asociate eventual cu scăderea concentrației serice a C, ceea ce sugerează intervenția și în cadrul acestui tip de mecanism a unor reacții imune secundare.

IV. Clasificarea etiologică a NG

Cu toate cercetările efectuate în acest sens, etiologia NG rămîne necunoscută în foarte multe cazuri. O clasificare provizorie ar putea cuprinde :

1. *NG primitive* (idiopatice sau primare). Reprezintă grupul cel mai mare (pînă la 70—75%) de afecțiuni glomerulare, în care toate cercetările efectuate pînă în prezent nu au putut evidenția nici o cauză precisă, iar rinichiul reprezintă singurul sau principalul organ lezat. Aceste NG sînt diferențiate pe baza tabloului histopatologic, fiind încadrate sub termenul de forme anatomo-clinice.

Scanned with OKEN Scanner

2. *NG de etiologie infecțioasă,* produse prin infecții bacteriene, rickettsiene, virale sau parazitare.

3. *NG de etiologie toxică,* produse prin medicamente, săruri de metale grele, solvenți organici și alte substanțe chimice.

4. *NG alergice,* produse prin înțepături de insecte, veninuri de șarpe, polenuri, medicamente etc.

5. *NG secundare unor boli generale sau sistemice* (boli care la rîndul lor pot avea o etiologie cunoscută sau neprecizată). În acest sens se recunosc :

a) *boli de tip inflamator,* care apar în cursul LED, PAN, sindromului Goodpasture, purpurei reumatoide, microangiopatiei trombotice ș.a. ;

b) *boli neinflamatorii,* de exemplu în diabetul zaharat, amiloidoză ș.a. ;

c) *boli tumorale* (mielomul multiplu, boala Hodgkin, leucoza limfoidă, diverse cancere viscerale) ;

d) *boli circulatorii* (HTA, tromboza venei renale, pericardita constrictivă, insuficiența cardiacă gravă) ;

e) *boli ereditare și congenitale* (sindromul ALPORT, boala FABRY, SN congenital, osteo-onycho-distrofia).

6) *NG din sarcină.*

7) *NG pe rinichi transplantat.*

Diversele criterii de clasificare menționate sînt recomandate pentru stabilirea mai completă a diagnosticului unei afecțiuni glomerulare (tabelul 2).

Tabelul 2

Diagnosticul general al nefropatiilor glomerulare

A. Criterii clinice	B. Criterii morfopatologice	C. Criterii patogenetice	D. Criterii etiologice
Sindrom nefritic — acut — rapid progresiv — cronic Sindrom nefrotic NG oligosimptomatice — proteinurie } izolate — hematurie IRA IRC	NG cu leziuni minime NG extramembranoasă NG focală — proliferativă — sclerozantă NG proliferativă — exsudativă — endocapilară — extracapilară — endo- și extracapilară — membrano-proliferativă ; lobulară NG cu depozite mezangiale de IgA și IgG NG neclasificabile	NG de natură imună — Anticorpi anti-MBG — Complexe imune NG neimune — toxice — degenerative — vasculare — metabolice	primitive infecțioase toxice „alergice“ secundare unor boli generale — inflamatorii — prin supraîncărcare — tumorale — circulatorii — ereditare — sarcina — transplantarea renală

În acest scop, criteriului clinic va trebui să i se asocieze, pe rînd, un criteriu morfopatologic, unul patogenic și, un altul, etiologic.

Acest punct de vedere este justificat de faptul că un acelaşi sindrom clinic (de exemplu SN) poate fi asociat cu diverse tablouri histologice (leziuni minime, extramembranoase, membrano-proliferative ş.a.), poate avea un mecanism patogenic imun sau neimun, iar etiologia sa poate fi variată (LED, amiloidoză, intoxicaţii, tumori ş.a.).

Într-un mod asemănător, în cazul unei NG oligosimptomatice, care se traduce prin hematurie izolată, se poate evidenţia un tablou histopatologic variat (NG extramembranoasă, NG focală sclerozantă, NG cu depozite mezangiale de IgA şi IgG ş.a.), mecanismul patogenetic poate fi imun, prin CIC, sau neimun, iar etiologia poate fi primitivă, infecţioasă, toxică sau secundară unor boli generale.

Iată cîteva exemple care ilustrează importanţa abordării diagnosticului prin integrarea mai multor criterii.

— P.G., bărbat, 20 ani, prezintă clinic sindrom nefritic acut, histologic leziuni proliferative endocapilare, depozite imune (IgG şi C) în mezangiu şi pereţii capilari la IF, precum şi CIC, iar etiologic streptococ beta-hemolitic în exsudatul faringian şi ASLO de 600 U.

Formularea diagnosticului: Glomerulonefrită acută poststreptococică cu proliferare endocapilară şi patogeneză imună prin CIC.

— I.E., femeie, 21 ani, prezintă clinic SN impur, histologic leziuni membrano-proliferative difuze, IF nu evidenţiază depozite imune, iar etiologia neprecizată.

Formularea diagnosticului: Glomerulonefrită primitivă cronică cu sindrom nefrotic, tip membrano-proliferativ şi patogeneză neprecizată.

— M.P., femeie, 18 ani, prezintă clinic SN pur, histologic leziuni membrano proliferative asociate cu aspecte în „anse de sîrmă", la IF depozite granulare (IgG şi C) în mezangiu şi MBG; anticorpi serici anti-ADN; complement seric scăzut; etiologic se constată manifestări extrarenale de LED.

Formularea diagnosticului: Glomerulonefrită lupică formă cu SN, tip membrano-proliferativ difuz, cu patogeneză imună prin CIC.

— T.C., bărbat, 64 ani; prezintă clinic proteinurie izolată, histologic leziuni extramembranoase, în IF depozite granulare (IgG, IgM şi C) de-a lungul MBG, iar etiologic se constată un cancer bronşic.

Formularea diagnosticului: Nefropatie glomerulară paraneoplazică (cancer bronşic) oligosimptomatică (cu proteinurie izolată), tip extramembranos, cu patogeneză imună (CIC).

— A.P., femeie, 53 ani; prezintă clinic insuficienţă renală cronică în stadiul decompensat cu retenţie azotată fixă, histologic leziuni glomerulare avansate, neclasificabile, în IF nu se evidenţiază depozite imune; etiologic, fără o cauză cunoscută.

Formularea diagnosticului: Glomerulonefrită primitivă cronică în stadiul de retenţie azotată fixă, leziuni glomerulare neclasificabile şi patogeneză neprecizată.

— V.V., bărbat, 26 ani; prezintă clinic sindrom nefritic rapid progresiv, histologic proliferare extracapilară cu „semilune" epiteliale, în IF depozite liniare de-a lungul MBG; etiologia nu se poate preciza.

Formularea diagnosticului: Glomerulonefrită rapid progresivă primitivă, tip proliferativ extracapilar, cu patogeneză imună (probabil prin anticorpi anti MBG).

Din nefericire, în practică este de multe ori dificil să avem la dispoziţie toate investigaţiile necesare unui diagnostic precis, pe baza criteriilor menţionate, dar este totuşi necesar să se facă toate eforturile pentru a se întruni cît mai multe criterii diagnostice.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL IV

Fiziopatologia principalelor manifestări ale nefropatiilor glomerulare

Afectarea glomerulilor are drept consecinţă anumite tulburări biologice şi semne clinice, indiferent de mecanismul patogenetic sau substratul anatomopatologic. Principalele tulburări sînt reprezentate de : proteinurie, hematurie, hipertensiune arterială, retenţie de sodiu şi apă, modificări ale filtraţiei glomerulare şi ale fluxului plasmatic renal şi insuficienţă renală. În acest capitol vor fi menţionate pe scurt principalele caracteristici ale acestor tulburări şi mecanismele lor de producere.

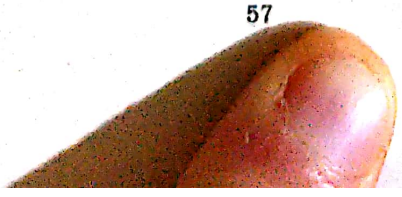
PROTEINURIA

În mod normal se excretă în urină o cantitate mică de proteine (aproximativ 100—150 mg/24 ore). Aceste proteine provin în cea mai mare parte (2/3) din plasmă, iar restul din rinichi şi căile urinare.

Au fost identificate în urină peste 30 de proteine plasmatice, dintre care cantitativ 10% sînt reprezentate de albumină. Dintre proteinele de origine reno-urinară, se excretă aproximativ 25 mg/zi de proteină TAMM-HORSFALL şi alte proteine secretate de celulele tubulare renale.

Majoritatea proteinelor plasmatice ajung în urină prin filtraţie glomerulară, în funcţie de proprietăţile lor moleculare (dimensiuni, polimerizare, sarcină ionică), integritatea morfofuncţională a peretelui capilar glomerular, presiunea şi fluxul plasmatic glomerular.

Cea mai mare parte din proteinele filtrate sînt reabsorbite în mod activ, dar neselectiv, la nivelul tubului proximal, în funcţie de concentraţia lor în lumenul tubular.



Scanned with OKEN Scanner

Proteinuria poate fi de mai multe tipuri :

a) *proteinurie prin încărcare plasmatică* în exces, cu proteine avînd greutate moleculară mică (proteina BENCE-JONES, mioglobina etc.) ;

b) *proteinurie de origine tubulară* care apare prin deficitul reabsorbției tubulare, fiind caracterizată printr-o cantitate mică de proteine, în care albumina este într-un procent redus, dar există mai multe globuline cu greutate moleculară mică ;

c) *proteinurie de secreție* care apare în anumite afecțiuni inflamatorii renale, determinînd eliminarea unor cantități excesive de proteine ;

d) *proteinurie glomerulară* care apare ca rezultat al creșterii permeabilității glomerulare, permițînd filtrarea excesivă de macromolecule, care depășesc capacitatea maximă de reabsorbție tubulară.

Proteinuria glomerulară este tipul cel mai frecvent întîlnit care intervine practic în toate cazurile de NG cu proteinurie importantă sau masivă.

Apariția patologică de proteine plasmatice în urină este consecința alterațiilor morfo-funcționale ale peretelui capilar glomerular.

În glomerulopatii pot interveni două mecanisme care duc la apariția proteinuriei : fie creșterea razei efective a „porilor“ peretelui capilar glomerular, în special prin anomalii ale gelului hidratat al MGB, fie alterarea sarcinii negative a MBG și/sau „diafragmului porilor“ (slit pore membrane). Pierderea sarcinii negative a pedicelelor podocitare duce în mod obișnuit la juxtapunerea și fuziunea lor cu obliterarea „porilor“.

Se consideră că alterarea permeabilității și selectivității filtrului glomerular este cu atît mai mare cu cît lasă să treacă proteine plasmatice cu o greutate moleculară mai mare. Prin cercetarea naturii proteinelor urinare și a clearance-ului diverselor fracțiuni proteice se apreciază în practică *selectivitatea proteinuriei.*

Proteinuria *selectivă* se caracterizează prin prezența predominantă a albuminei (peste 85%), restul proteinelor fiind reprezentate de globuline cu greutate moleculară sub 85 000 (beta-globuline, mai ales siderofilină și mai puțin alfa-globuline). Proteinuria *neselectivă* conține un procent mai redus de albumină (sub 80%), avînd în schimb toate fracțiile globulinice plasmatice, inclusiv cele cu greutate moleculară mare (imunoglobuline).

Proteinuriile selective corespund în general unor leziuni glomerulare minime sau mai puțin severe și au un prognostic mai bun, fiind de obicei influențate favorabil de corticosteroizi sau imunosupresoare.

Proteinuriile neselective traduc obișnuit leziuni glomerulare severe, au de obicei un prognostic mai rezervat, iar răspunsul la terapia cu corticosteroizi sau imunosupresoare este variabil. Se pot observa însă proteinurii neselective și în caz de leziuni glomerulare reversibile.

În stabilirea diagnosticului unei nefropatii este importantă și determinarea cantitativă a proteinuriei. În cazul unei proteinurii sub 3 g/24 ore, poate exista o foarte mare diversitate a leziunilor morfopatologice renale (glomerulare, interstițiale, tubulare, vasculare), în timp ce o proteinurie peste 3 g/24 ore pledează cu mare probabilitate pentru o afectare predominantă sau exclusivă a glomerulilor.

Scanned with OKEN Scanner

În privința duratei, proteinuriile glomerulare sînt în general permanente, însă intensitatea lor poate fi variabilă, fiind accentuată de efort, ortostatism, debitul urinar etc.

HEMATURIA

Hematuria reprezintă un semn important al NG, deși originea sa precisă în glomerulopatii nu este întotdeauna cunoscută. Hematuria se poate produce prin rupturi ale pereților capilari glomerulari sau prin extravazare hematică în spațiul de filtrare. Hematuria poate fi macroscopică sau microscopică și se însoțește de obicei cu proteinurie.

O hematurie macroscopică de origine parenchimatoasă este dată în majoritatea cazurilor de o NG. În cazul hematuriei microscopice, prezența cilindrilor hematici stabilește cu precizie originea glomerulară a hematuriei.

Hematuria survine în majoritatea NG cu proliferare celulară, lipsind de obicei în cazurile fără proliferare, chiar cu proteinurie abundentă (nefroza lipoidică pură, hialinoza segmentară și focală, amiloidoza și glomeruloscleroza diabetică).

Hematuria macroscopică din NG este totală, indoloră, fără cheaguri sau tulburări micționale, iar cistoscopia arată caracterul ei bilateral.

Semnele asociate permit încadrarea hematuriei macroscopice glomerulare în trei tipuri (RICHET și BEAUFILS) :

1) hematuriile tranzitorii cu proteinurie redusă sugerează o proliferare focală și segmentară, cu eventuale mici focare de necroză, cum ar fi de exemplu GN cu depozite mezangiale de IgA și IgG sau NG din purpura reumatoidă ;

2) hematuriile cu proteinurie abundentă traduc de obicei GN severe cu leziuni proliferative difuze, atît primitive cît și secundare, afectînd întreaga suprafață de filtrare ;

3) hematuriile care însoțesc IRA au frecvent ca substrat leziuni proliferative extracapilare importante, asociate cu necroze glomerulare întinse.

Hematuria asimptomatică cu sau fără proteinurie, așa cum reiese din datele prezentate, poate fi asociată cu leziuni glomerulare diverse : glomeruli optic normali sau cu leziuni minime (5—15%), leziuni glomerulare focale și segmentare proliferative sau sclerozante (30—50%), leziuni proliferative mezangiale difuze (20—50%), leziuni mai avansate cu scleroză, fibroză sau aderențe (4%) și leziuni proliferative severe difuze asociate cu semilune epiteliale (1%), nefrită interstițială primară, nefroangioscleroză (1%) ș.a. Aceste leziuni pot fi asociate unor entități anatomoclinice diverse, primitive sau secundare (LED, purpura Schönlein-Henoch etc.).

În general, prognosticul hematuriei izolate de natură glomerulară este favorabil, majoritatea cazurilor evoluînd spre remisiune spontană, dar o parte pot prezenta ulterior HTA sau IR.

HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ

HTA reprezintă un simptom frecvent în NG acute (50—85%). În cele cronice HTA poate lipsi, dar este asociată din ce în ce mai frecvent pe măsură ce nefropatia are o durată mai îndelungată și se însoțește de IR (95%, după SARRE, în IR gravă, 50% în cazurile fără IR).

În glomerulopatii, mecanismele care duc la instalarea HTA au rămas mult timp neprecizate. În prezent se cunoaște că intervin cel puțin două mecanisme, care acționează singure sau asociate :

1. retenția de sodiu însoțită de hipernatriemie și,
2. creșterea rezistenței vasculare periferice, cu intervenția sistemului RAA (renină-angiotensină-aldosteron).

În NG acute, hipertensiunea arterială este în primul rînd rezultatul retenției renale de sodiu și hipervolemiei, în timp ce în NG cronice intervin factori multipli : secreția de renină și alte substanțe presoare, scăderea secreției unor factori hipotensori renali, cum sînt prostaglandinele și retenția hidrosalină.

RETENȚIA DE SODIU ȘI EDEMELE

Retenția de sodiu și apă — care se exprimă prin edeme — apare frecvent, dar nu obligatoriu, în cursul NG. Edemele reprezintă caracteristica clinică principală a SN, apar în mod obișnuit în faza de debut a GNA, în timp ce în NG cronice fără SN sînt mai rar întîlnite. Mecanismul producerii edemului în NG este complex. În SN, edemul se produce în urma pierderii urinare de proteine, care antrenează scăderea concentrației serumalbuminei și consecutiv a presiunii oncotice cu reducerea volumului circulant. Hipovolemia duce la un dezechilibru glomerulo-tubular la care contribuie și stimularea sistemului renină-angiotensină-aldosteron.

În GNA, factorul principal este reprezentat de retenția de sodiu datorată dezechilibrului glomerulo-tubular, consecință a scăderii FG, în timp ce reabsorbția tubulară este menținută din cauza integrității morfo-funcționale tubulare.

Retenția de sodiu și apă în cursul NG cronice hipertensive pare să fie permanentă și întreține creșterea debitului cardiac și a tensiunii arteriale. În felul acesta se realizează un mecanism homeostatic, care menține FG la un nivel mai crescut decît cel permis de întinderea leziunilor glomeru-

Scanned with OKEN Scanner

lare sau coeficientului de filtrație. Acest fapt explică scăderea brutală a FG după o restricție exagerată a sodiului sau după utilizarea inadecvată a diureticelor.

MODIFICAREA FLUXULUI PLASMATIC RENAL ȘI FILTRAȚIEI GLOMERULARE

În cursul NG fluxul plasmatic renal (FPR) poate fi normal, scăzut sau crescut, în funcție de numărul capilarelor permeabile și de rezistența vasculară la nivelul acestora. Cu toată obstrucția capilarelor glomerulare care survine atît în NG acute cît și în cele cronice, o serie de fenomene de adaptare fac ca FPR total să diminue foarte puțin sau chiar să crească. În NG cronice, pe măsura distrugerii progresive a populației nefronice, FPR scade, deși rămîne anormal crescut la nivelul glomerulilor restanți.

FG diminuă într-o mai mare măsură decît FPR, indiferent de gradul de alterare a funcției renale. Se produce astfel o scădere aproape invariabilă a FF, care se explică prin relațiile strînse dintre FG, FPR, FF, factorii de permeabilitate capilară și hemodinamica sistemică.

INSUFICIENȚA RENALĂ ÎN CURSUL NEFROPATIILOR GLOMERULARE

Atît în NG acute cît și în cele cronice, indiferent de etiologie, poate apare un anumit grad de IR, datorită leziunilor anatomo-patologice care duc la obliterarea unui număr important de capilare glomerulare și alterațiilor de permeabilitate asociate.

În NG cu sindrom nefrotic poate surveni un grad de IR funcțională prin scăderea volemiei, mai ales asociată cu restricția sodată și medicația diuretică excesivă.

În cursul NG acute, de obicei secundare, poate surveni rareori o IRA oligoanurică cu evoluție progresivă, explicată prin leziuni întinse, de obicei cu proliferare extracapilară, formare de semilune epiteliale și eventual leziuni tubulare asociate.

Apariția IRA în cursul NG cronice este posibilă și datorită intervenției unor factori extrarenali (deperdiție sodică, hemoragii, infecții etc.). În evoluția NG cronice, instalarea IRC se explică cel mai bine prin distrugerea progresivă a unei părți din populația nefronică, în timp ce nefronii restanți suferă procese de adaptare funcțională prin creșterea FG per nefron, modificarea proceselor de transport tubular (reducerea reabsorbției sau creșterea secreției tubulare) și omogenizarea echilibrului glomerulo-tubular.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL V

Explorarea funcțională renală în nefropatiile glomerulare

Explorarea funcțională renală se bazează pe datele de fiziologie — domeniu în care s-au înregistrat în ultimul timp numeroase progrese. Investigarea funcțiilor renale este complexă și laborioasă, dar în practică se utilizează în prezent un număr relativ redus de probe care oferă, totuși, criterii utile și suficiente pentru precizarea diagnosticului. Datorită interdependenței funcționale glomerulo-tubulare, pentru diagnosticul NG sînt necesare atît probe care explorează funcțiile glomerulare, cît și probe care se adresează funcțiilor tubulare. Datele necesare pentru explorarea funcțiilor renale în practica clinică curentă sînt reprezentate de :

1. determinarea substanțelor azotate în sînge (uree, creatinină și acid uric) ;
2. probele care apreciază capacitatea de concentrare renală ;
3. clearance-ul ureei și creatininei endogene ;
4. măsurarea FPR și FF ;
5. alte probe funcționale renale (capacitatea maximă de reabsorbție tubulară, capacitatea de acidificare a urinii etc.).

1. Determinarea substanțelor azotate în sînge

Determinarea ureei serice este considerată drept testul cel mai comun de apreciere a funcției renale, dar trebuie subliniat de la început faptul că ureea serică nu oglindește suficient de precis valoarea funcției renale. Concentrația ureei sanguine depinde în foarte mare măsură de producția endogenă a ureei în cursul metabolismului azotat, de aportul alimentar proteic și de rata excreției urinare care este variabilă, în funcție de ingestia lichidiană și volumul diurezei.

Scanned with OKEN Scanner

În mod normal, ureea variază între 20—40 mg% *. La copii, în timpul sarcinii și în unele afecțiuni hepatice, concentrația ureei este mai mică, fiind apropiată de limita inferioară a normalului.

Scăderea FG duce la creșterea concentrației serice a ureei și creatininei, deoarece FG reprezintă mecanismul principal de excreție a acestor substanțe. În cazul în care funcția renală devine deficitară, există însă o perioadă de durată variabilă în care scăderea progresivă a FG nu se însoțește de creșterea semnificativă a ureei sanguine. Chiar cînd FG ajunge la 50% din valoarea sa normală, ureea sanguină poate fi încă în limite apropiate de cele normale (35—50 mg%), și numai o diminuare mai accentuată a FG poate duce la creșterea ureei sanguine.

În stadiile incipiente ale IR ureea serică normală nu exclude un deficit funcțional renal (ureea este un „martor infidel" al insuficienței renale).

Spre deosebire de ureea sanguină, *concentrația creatininei serice* este foarte puțin influențată de factorii extrarenali (aport proteic, catabolism endogen, hidratare). Creatininemia permite astfel o apreciere mult mai corectă a funcției renale. Valorile normale ale creatininei serice sînt cuprinse între 0,8 și 1,3 mg%, fiind dependente de masa musculară și sex (mai scăzută la femeie : 0,6—1,1 mg%). Concentrația serică a creatininei permite o evaluare aproximativă a deficitului funcției renale (tabelul 3).

Tabelul 3

Evaluarea alterării funcționale renale în raport cu concentrația serică a creatininei (după F. REUBI)

Creatinina serică	Procentul funcției renale (față de valoarea normală)
1,3— 3 mg %	50%
1,3— 2,5	25—50%
2,5—10 mg %	10—25%
>10 mg %	<10%

În momentul în care FG ajunge la valori mult scăzute (10—20 ml/min), o foarte ușoară scădere suplimentară a FG — datorită de obicei unui factor extrarenal (deshidratare, hemoragie, insuficiență cardiacă) — are drept consecință creșteri considerabile atît ale valorilor creatininei, cît mai ales ale ureei serice.

* Conform standardului Internațional (S.I.), stabilit de Conferința generală de greutăți și măsuri în 1968 și 1971, se recomandă folosirea unui sistem de unități de bază care exprimă cantitatea de substanță în moli/l pentru toate constantele biologice. Astfel, pentru ureea sanguină valoarea în moli/l este egală cu produsul dintre valoarea exprimată în mg % și un factor de conversiune (0,1165). De exemplu, ureea sanguină = 20 mg% × 0,166 = 3,32 m mol/l. Factorul de conversiune pentru creatinina serică este 88,40, iar valoarea este exprimată în μ mol/l. De exemplu, creatinina serică = 1,2 mg % × 88,40 = 106,20 μmol/l. Pentru acidul uric, factorul de conversiune este 59,48, iar valoarea este exprimată în μmol/l. De exemplu, acidul uric seric = = 3,4 mg % × 59,48 = 202,23 μmol/l.

În privința *acidului uric* (normal 3—6,5 mg%), este cunoscut faptul că valorile sale cresc în cursul IRC odată cu cele ale ureei și creatininei serice. S-a considerat în trecut că în IRC acidul uric crește mai precoce decît ureea sanguină, fapt care nu a fost confirmat. Pe de altă parte, o hiperuricemie poate fi întîlnită chiar cînd funcția renală este păstrată, în caz de gută primitivă sau secundară.

2. Probele care apreciază capacitatea de concentrație urinară

Proba de concentrație urinară maximă se efectuează prin supunerea bolnavului la restricție de lichide 18—24 ore, timp în care pacientului primește o rație suficientă de proteine și sare.

Concentrația urinară se apreciază prin determinarea densității și osmolarității urinare din urina emisă după încheierea perioadei de restricție hidrică. Se consideră o capacitate de concentrație normală cînd densitatea urinară ajunge la cel puțin 1 025—1 028, iar osmolaritatea la 800—850 mOsm/l. La bolnavii cu deficit al funcției de concentrație renală densitatea urinară ajunge la valori cu atît mai reduse cu cît IR este mai severă. În IR gravă, cînd densitatea nu mai crește peste 1 010—1 011, există starea de izostenurie.

Determinarea osmolarității urinare este mult mai fidelă decît densimetria. Mecanismul de concentrare al urinii constă în creșterea numărului de particule în soluție. Osmometria determină tocmai numărul de particule, în timp ce densimetria este mult influențată de natura și mărimea particulelor din soluție.

3. Clearance-ul ureei și creatininei endogene au o largă utilizare practică, în determinarea FG. C_{ureei} (valori normale = 70—100 ml/min) * prezintă totuși unele dezavantaje, fiind considerabil mai mic decît rata FG. Aceasta se explică prin faptul că o mare parte din ureea filtrată este reabsorbită tubular, iar această reabsorbție este cu atît mai mare cu cît debitul urinar este mai mic.

C_{cr} s-a dovedit a fi un test deosebit de valoros și suficient pentru aprecierea clinică a FG. Acest fapt este determinat de valoarea constantă a producției și nivelului seric al creatininei, precum și de lipsa de dependență a excreției sale de fluxul urinar spre deosebire de uree. În mod normal, valoarea C_{cr} este de 100—150 ml/min la bărbat și 85—120 ml/min la femeie **, și scade odată cu înaintarea în vîrstă. Se apreciază că, după vîrsta de 70 ani FG poate să scadă pînă la 50% din normal chiar în absența unor leziuni reno-urinare. Valori ale C_{cr} sub 80 ml/min indică cu certitudine prezența unei insuficiențe renale.

Pentru determinarea mai exactă a FG este necesară efectuarea altor probe de clearance, dintre care metoda de referință este considerată clearance-ul cu inulină, rezervată studiilor de cercetare științifică.

* După S.I., valoarea normală a C_{ureo} este de 1,0—1,7 ml/s.

** După S.I., valoarea normală a C_{cr} este de 1,3—2,8 ml/s.

Scanned with OKEN Scanner

4. Măsurarea fluxului plasmatic renal (FPR) și a fracției de filtrare (FF)

Măsurarea FPR se face prin determinarea C_{PAH} (valori normale = $= 600 \pm 130$ ml/min), cu condiția determinării la concentrații plasmatice joase (sub 5 mg/%). Inconvenientul, practic major, constă în faptul că este o metodă de determinare laborioasă, iar în cursul IR valorile obținute sînt mult mai reduse decît valoarea reală a FPR.

Fracția de filtrare (FF) reprezintă raportul dintre FG și FPR (valori normale $20 \pm 2\%$ sau 0,20). Valori ale FF sub 0,14 reprezintă un semn care indică foarte probabil o leziune glomerulară. FF aduce totuși puține informații, deoarece în majoritatea cazurilor FG este modificată proporțional cu FPR.

5. Alte probe funcționale renale

În anumite cazuri este necesară efectuarea altor probe funcționale care pot evidenția deficitul parțial al unor funcții tubulare : capacitatea maximă de reabsorbție tubulară (TmG) sau de secreție tubulară (Tm_{PAH}), capacitatea de acidifiere a urinei (testul de încărcare cu clorură de amoniu), excreția aminoacizilor ș.a.

Scanned with OKEN Scanner

Puncţia bioptică renală

Prima biopsie renală a fost efectuată pe cale chirurgicală în 1924 de JUNGMAN. Printre primii care au realizat o puncţie bioptică renală (PBR) au fost CRĂCIUN şi MUREŞAN în 1947. PEREZ-ARA (1950) a comunicat prima serie mai importantă numeric de PBR, publicînd date asupra tehnicii şi rezultatelor obţinute. O utilizare largă a PBR în practica nefrologică a fost însă posibilă numai după publicarea în 1951 a lucrării fundamentale a lui IVERSEN şi BRUN, care au dovedit că PBR este o metodă simplă şi sigură. Ei au contribuit de asemenea prin demonstraţii practice la răspîndirea rapidă a metodei în mai multe centre de nefrologie din lume. Aportul lor a deschis noi orizonturi pentru cercetarea ştiinţifică a bolilor glomerulare, oferind informaţii în plus pe care studiile morfologice efectuate la necropsie nu le puteau preciza, leziunile fiind de obicei avansate.

Creşterea numărului de PBR efectuate ulterior, precum şi rezultatele pozitive obţinute au stimulat extinderea metodei *.

Prin PBR se poate urmări istoria naturală şi evoluţia sub tratament a diverselor nefropatii. Examenului în microscopie optică i s-au adăugat în ultimii ani tehnicile imunohistologice şi electronomicroscopice, toate acestea fiind posibile odată cu introducerea biopsiei renale în practica clinică curentă. PBR permite analiza leziunilor histologice in vivo, deosebit de utile mai ales cînd investigaţiile clinico-biologice nu pot preciza cadrul nosologic sau stadiul evolutiv al bolii.

Materialul obţinut prin biopunctura renală poate fi supus unei game largi de analize morfologice. PBR poate fi efectuată în orice etapă a bolii, fiind repetabilă, riscurile ei fiind minime. Rezultatele obţinute pot duce la stabilirea diagnosticului şi prognosticului, pe baza aprecierii intensităţii, întinderii şi tipului lezional, precum şi la orientarea corespunzătoare a terapeuticii.

* În Clinica a II-a medicală din Timişoara practicarea puncţiei bioptice renale percutane a fost introdusă încă din 1961, de către regretatul dr. A. Schwarzkopf, iar pînă în prezent s-au efectuat peste 2 500 biopuncturi renale.

Scanned with OKEN Scanner

Indicațiile biopsiei renale nu sînt precis codificate. Fiecare caz va fi apreciat individual. Biopsia renală nu va fi efectuată decît cu acordul bolnavului, care trebuie informat în legătură cu necesitatea acestei investigații pentru precizarea diagnosticului bolii sale, precum și pentru alegerea unui tratament adecvat.

Tehnica punctiei bioptice renale percutane

Metoda originală prin aspirație a lui IVERSEN și BRUN a suferit de-a lungul anilor numeroase modificări în vederea creșterii performanței și scăderii riscurilor legate de efectuarea sa. Acul de puncție există în prezent într-o gamă largă de modele, cele mai utilizate fiind acele VIM-SILVERMAN-FRANKLIN, DECROTMONTERA și TRAVENOL (fig. 6.1).

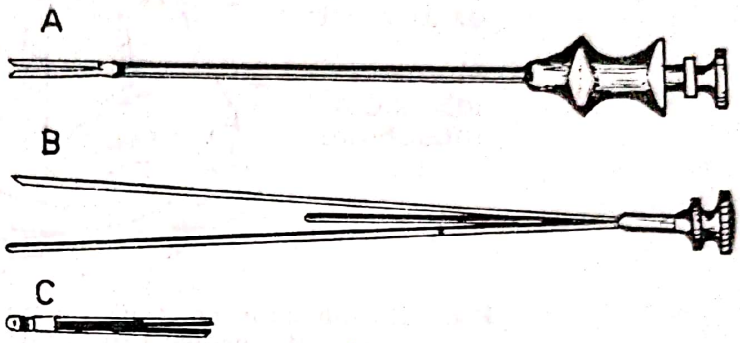


Fig. 6.1. Acul de puncție renală VIM-SILVERMAN-FRANKLIN :
a — canula cu mandrenul-stilet; b — mandrenul de recoltare; c — detaliu al unei ramuri a mandrenului de recoltare.

Efectuarea PBR percutane necesită în primul rînd o localizare precisă a rinichiului, al cărui contur se proiectează cu un creion dermatograf pe tegumentele lombare, pe baza unei urografii i.v. sau printr-o radiografie renală simplă. Posibilitatea realizării PBR în timpul urografiei sub monitorizare cu ecran de televiziune sau vizualizarea fluoroscopică (metoda KARK și BUENGER) permite o precizie mult mai mare a localizării rinichiului.

În mod normal, umbrele renale prezintă un diametru vertical de 11—14 cm și un diametru orizontal de 6—8 cm, hilul renal proiectîndu-se în dreptul celei de a 2-a vertebre lombare, iar polul inferior sub coasta a 12-a într-un triunghi anatomic format de coastă, marginea laterală a mușchiului sacrospinal și cea superioară a pătratului lombelor.

Locul de puncție se află, în acest triunghi anatomic, la jumătatea distanței dintre conturul latero-inferior al parenchimului renal și polul inferior. Se preferă efectuarea PBR pe rinichiul stîng, care are o mobilitate respiratorie mai mică (fig. 6.2).

În vederea punctiei, bolnavul va fi spitalizat cu 24—28 de ore înainte și se vor determina : timpul de sîngerare, coagulare, protrombină și grupa sanguină. La pacienții anxioși se va administra un tranchilizant (Diazepam, 10 mg) cu 30—60 de minute înaintea punctiei.

Poziția bolnavului va fi în decubit ventral, cu un sac de nisip sub abdomen. După stabilirea locului de puncție și dezinfecția riguroasă a pielii cu tinctură de iod, se face o papulă intradermică cu Xilină 1%, și se anestezia progresiv, strat cu strat, cu un ac de anestezie rahidiană planurile anatomice pînă la capsula renală. La atingerea parenchimului renal se

Scanned with OKEN Scanner

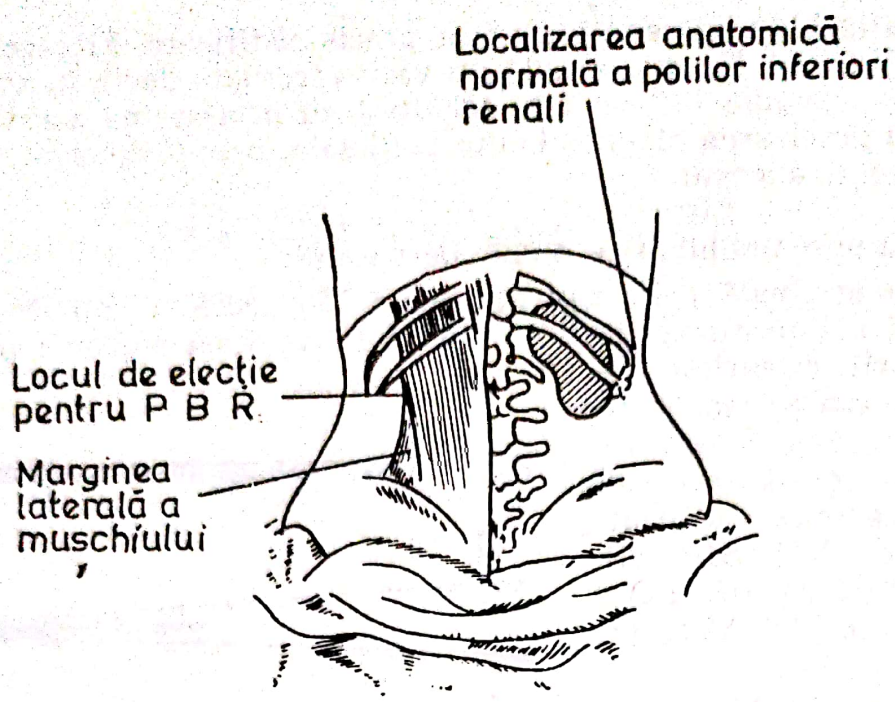


Fig. 6.2. Anatomia topografică a spațiului și locului de electie pentru PBR stînga (schemă).

constată o rezistență specifică, iar acul prezintă oscilații sincrone cu mișcările respiratorii ale pacientului ; se apreciază profunzimea rinichiului, apoi acul se retrage rapid. Se introduce apoi acul de puncție cu mandrenul-stilet pe același traiect pînă cînd pătrunde 3—5 mm în parenchimul renal. Se retrage apoi mandrenul-stilet și se introduce mandrenul dublu lamelar de recoltare care, ajuns la nivelul parenchimului, se avansează printr-o mișcare rapidă și fermă în rinichi, cerîndu-se în prealabil bolnavului să rămînă în apnee. Se înaintează cu canula acului cîțiva milimetri peste mandren, retrăgîndu-se după aceea întregul instrument.

Cilindrul de țesut renal obținut este cenușiu-roșcat, are în general 8—30 mm lungime și un diametru de 2 mm. Poate fi considerat interpretabil dacă conține la examenul histologic 10—15 glomeruli sau mai mult. Fragmentul constituit numai din medulară nu este utilizabil pentru diagnostic. Materialul bioptic va fi introdus într-un fixator adecvat pentru microscopia optică și electronică sau refrigerat pentru cercetarea lui în imunofluorescență.

După PBR, pacientul este menținut în repaus la pat timp de 24—48 de ore — primele 3 ore în decubit ventral. Frecvența pulsului și TA vor fi măsurate din oră în oră în primele 3—6 ore. Pentru următoarele 6 zile se recomandă evitarea eforturilor fizice mari.

PBR prezintă numeroase **indicații** în patologia renală :

a) precizarea diagnosticului în majoritatea bolilor renale, mai ales în nefropatiile difuze ; stabilirea substratului morfopatologic în caz de hematurie sau proteinurie izolată ; diferențierea NG acute de cele cronice acutizate ; încadrarea unei NG cronice într-una din formele anatomo-clinice ; stabilirea prezenței și tipului afectării renale în boli sistemice sau autoimune (LED, PAN ș.a.) ;

Scanned with OKEN Scanner

b) urmărirea evoluției spontane sau sub tratament, prin biopsii renale reiterate ;

c) depistarea formelor evolutive infraclinice în cazul unor nefropatii nediagnosticate clinico-biologic ;

d) aprofundarea mecanismelor etio-patogenetice în diverse nefropatii.

PBR nu reușește însă întotdeauna, deoarece în aproximativ 5—10% nu se obține un material bioptic suficient (număr redus de glomeruli, țesut medular sau altă structură tisulară).

Contraindicații. Biopsia renală este contraindicată *absolut* în următoarele situații, care trebuie strict respectate în toate cazurile :

1. refuzul pacientului ;
2. diateză hemoragică sau devieri ale indicilor de hemostază ;
3. rinichi unic congenital sau chirurgical ;
4. rinichi polichistic sau hidronefroză ;
5. chist, abces, supurație renală sau perirenală ;
6. tumori renale ;
7. anomalii renale, vasculare sau scheletice ;
8. tuberculoză renală ;
9. bolnavi psihici sau necooperanți.

Contraindicațiile *relative* sînt reprezentate de :

1. insuficiența renală severă ;
2. rinichiul mobil sau cu poziție atipică (rotat, înalt sau mult ptozat) ;
3. obezitatea marcată ;
4. HTA severă (pînă la normalizarea acesteia) ;
5. sarcina ;
6. anemia severă (numai după corectarea ei) ;
7. hipokaliemia severă ;
8. edemele masive.

Incidente. Accidente. Dacă se respectă cu stricteţe indicaţiile şi contraindicațiile PBR, accidentele și complicațiile sînt rare și depind în mare măsură de experiența operatorului. Se insistă asupra faptului că PBR nu se învață pe cale autodidactică și trebuie deprinsă într-un centru nefrologic specializat.

Pot surveni dureri vii în regiunea lombară în timpul sau după efectuarea punctiei (3—5%) și hematurie macroscopică (5—12%), cu sau fără colică renală. Dacă în timpul efectuării PBR sîngele se scurge prin canulă după îndepărtarea stiletului, se întrerupe biopsia și pacientul va fi urmărit în continuare. Hemoragia perirenală este întotdeauna prezentă într-un grad moderat, ea constituind o complicație numai cînd determină apariția unui hematom perirenal (0,4—0,7%), care foarte rar (0,1%) necesită intervenție chirurgicală (drenaj sau nefrectomie) pentru rezolvarea sa.

Printre complicațiile foarte rar întîlnite amintim abcesul renal (0,2%), ruptura de bazinet, fistule arterio-venoase sau anevrisme intrarenale, dilacerare hepatică sau splenică, perforarea colonului sau veziculei biliare, pneumotoraxul, ileusul paralitic și anuria.

Scanned with OKEN Scanner

Mortalitatea legată de PBR este sub 0,15%, fiind datorată în general nerespectării contraindicațiilor, șocului prin hipersensibilitate la Xilină sau neglijenței în urmărirea unor cazuri după biopsie *.

Trebuie accentuată necesitatea încredințării examenului histopatologic aceluiași anatomopatolog a cărui experiență crescîndă joacă un rol determinant în interpretarea examenului histologic, precum și colaborarea între clinician și morfopatolog pentru stabilirea unui diagnostic cît mai corect.

METODE DE FIXARE ȘI PRELUCRARE A MATERIALULUI BIOPTIC

În interpretarea corectă a leziunilor renale o importanță deosebită o au tehnicile de fixare, prelucrare și colorare a materialului bioptic. Fixarea materialului, repartizarea fragmentelor pentru MO, ME și IF trebuie făcute cu toată atenția, pentru a cuprinde atît țesut cortical cît și medular.

Un fixator devine convenabil pentru tehnicile histologice cînd reduce gradul de denaturare și coagulare a proteinelor, inhibă autoliza și heteroliza, menține nealterate relațiile celulare.

Pentru rinichi sînt utilizați cu rezultate bune *fixatorii Sorin, Dubosque-Brasil, Helly, formolul neutru,* alegerea fiind condiționată și de tehnicile de colorație care urmează să fie efectuate.

Fixatorul Dubosque-Brasil este o soluție de acid picric (1 g acid picric în 150 ml alcool 80%). Din această soluție se iau 15 ml și se amestecă cu 6 ml formol 40% și 1,5 ml acid acetic glacial ; fixatorul are o durabilitate de 7—10 zile. Durata optimă a fixării este de 4—12 ore. Fixatorul este folosit pentru colorația tricrom.

Fixatorul Sorin conține alcool 80% (9 părți), acid acetic glacial (0,5 părți) și formol concentrat (0,5 părți). Timpul optim de fixare este de 30—90 minute, în funcție de mărimea fragmentelor de țesut.

Fixatorul formol neutru (4% sau 10%) este mai stabil și mai durabil decît alți fixatori. Timpul de fixare nu trebuie să depășească 12—16 ore.

Fixatorul Helly, utilizat îndeosebi pentru colorația Bowie, conține soluție Müller 10 părți și formol sublimat o parte. Soluția Müller include bicromat de potasiu 25 g, sulfat de sodiu 10 g, apă distilată 1 000 ml. Soluția de formol sublimat include sublimat 20 g și formol 40% (10 ml).

Tehnica de incluzie la parafină trebuie adaptată fixatorului folosit. În cazul fixatorilor care au la bază o soluție alcoolică, deshidratarea (spre deosebire de fixatorii apoși) se va începe de la concentrația de alcool egală cu

* În Clinica a II-a medicală din Timișoara, la peste 2 500 puncții renale efectuate nu s-a înregistrat nici un caz de deces, s-au constatat 6 hematoame perirenale (0,23%) care s-au rezorbit în mod spontan ; hematurie macroscopică în 110 cazuri (4,38%) și dureri vii în timpul sau după PBR în 62 de cazuri (2,47%).

Scanned with OKEN Scanner

cea utilizată în fixator. Prelungirea timpului de incluzie duce la întărirea fragmentelor și la dificultăți de secționare. Unele artefacte care survin la nivelul structurilor renale, ca : reducerea lumenului tubular, deformarea configurației celulelor apicale, colapsul capilar etc., pot fi evitate printr-o fixare corespunzătoare. În cazul materialului de biopunctură renală, secțiunile la parafină se recomandă a fi de 2—3 microni, deoarece secțiunile subțiri, colorate adecvat, sporesc mult claritatea preparatelor pentru o interpretare corectă. Deseori secțiunile groase pot da false aspecte de hipercelularitate glomerulară și de îngroșare a MBG.

Coloratia secțiunilor histologice. O colorație executată cu acuratețe permite o analiză corectă a structurilor și a raportului dintre diferitele componente structurale ale parenchimului renal — distribuția, talia, forma, caracterele tinctoriale ale elementelor celulare.

Odată cu aceste măsuri tehnice, examinarea preparatelor histologice trebuie să se facă după anumite reguli : evaluarea grosimii corticalei și medularei la un obiectiv mic, conținutul celular al glomerulilor, starea membranelor bazale, caracterul difuz sau focal al leziunilor, calibrul tubilor, segmentele tubulare interesate, grosimea, celularitatea și conținutul în colagen al interstițiului, modificările vaselor intrarenale, îndeosebi ale arteriolelor hilului glomerular și ale arterelor de la joncțiunea corticomedulară. O descriere exactă a modificărilor structurale își păstrează valoarea chiar dacă interpretarea și diagnosticul pot suferi modificări ulterioare.

Coloratia uzuală cu hematoxilină-eozină este indicată pentru descrierea leziunilor și pentru diagnosticul histopatologic. Aceasta trebuie completată, după caz, cu alte metode prin care se pot evidenția și alte detalii structurale și lezionale, cum sînt : *coloratia PAS, tricrom MASSON, impregnarea argentică, coloratia pentru amiloid (Roșu Congo, cristal violet),* coloratia cu *hematoxilină ferică — Heidenhein* și altele.

Coloratia PAS: după deparafinare, hidratare și spălare cu apă de robinet, secțiunile se colorează după următorii timpi : 1) spălarea cu apă distilată 10 minute ; 2) acid periodic SCHIFF 0,5% 5 minute ; 3) spălare cu apă distilată ; 4) tratare cu reactivul SCHIFF 20 minute ; 5) spălare cu apă de robinet 15 minute la temperatura camerei ; 6) colorare cu hematoxilină 5 minute ; 7) spălare cu apă de robinet ; 8) diferențiere în alcool acidulat sub control microscopic ; 9) spălare cu apă de robinet ; 10) scufundare în apă amoniacală 0,2% pînă la o tentă albăstruie ; 11) spălare cu apă de robinet 10 minute ; 12) trecerea în alcool de 96° ; 13) trecerea în două băi de alcool absolut ; 14) xilen două băi ; 15) montare.

Coloratia evidențiază substanțele PAS — pozitive (membranele bazale, matricea mezangială) într-un roșu-violet, iar nucleii în albastru.

Impregnarea argentică cu metenamină este metoda optimă pentru studiul histologic al rinichiului. Reactivii și soluțiile necesare pentru impregnare sînt : 1) acid periodic 1% ; 2) hexametilentetramină 3%, cu un *p*H de 8,2 ; 3) nitrat de argint 5% ; 4) tampon borax 2% ; 5) clorură de aur 0,25%. Soluția de hexametilentetramină se prepară din

Scanned with OKEN Scanner

soluția mamă 3% (42,5 ml), nitrat de argint 5% (2,5 ml) și soluție tampon borat (12 ml). Soluția tampon borax cu *p*H de 8,2 se prepară astfel : soluția A — 0,2 M acid boric 12,4 g‰ ; soluția B — 0,05 g borax g‰. Se amestecă 65 ml din soluția A cu 35 ml din soluția B.

Tehnica de colorare implică după deparafinare și hidratare : 1) trecerea secțiunilor în soluție 0,5% acid periodic, 11 minute ; 2) spălare cu apă distilată ; 3) trecerea preparatelor în soluție hexametilentetramină, 1 oră la 70°, după care se clătesc în apă distilată și se controlează sub microscop. Preparatul trebuie să ia o colorație de intensitate medie. Dacă nu are culoarea dorită, se reintroduc în soluție și se controlează din 10 în 10 minute pînă se obține culoarea dorită, după care se spală cu apă distilată, se tratează cu o soluție de clorură de aur 0,2% timp de 1 minut. Spălare în apă distilată, tratare cu o soluție de tiosulfat de sodiu 3% 1—2 minute, o spălare, deshidratare, clarificare, montare.

Rezultate : membranele bazale și matricea mezangială se colorează în negru, iar depozitele imune în brun.

Colorația tricrom MASSON. După deparafinare, hidratare și spălare cu apă distilată secțiunile se colorează după următorii timpi : 1) hematoxilină ferică Weigert 5 minute ; 2) spălare cu apă de robinet ; 3) diferențiere în alcool clorhidric 0,5%, 5 minute ; 4) spălare în apă de robinet ; 5) virare în apă distilată 0,5 minute ; 6) acoperirea secțiunilor cu un amestec de PONCEAU R și fuxină acidă (PONCEAU R 2 g, fuxină acidă 1 g, acid acetic 4 ml, apă distilată 300 ml). Colorația se face cu soluție caldă timp de 8 minute ; 7) spălarea secțiunilor cu apă ; 8) se acoperă secțiunile cu acid fosfomolibdenic 1%, 10 minute ; 9) se colorează, fără spălare, cu albastru de anilină oranj, timp de 1—2 minute ; 10) spălare cu apă (2—3 băi) ; 11) spălare în apă acidifiată 1/500 timp de 3—5 minute ; 12) deshidratare, montare în balsam de Canada.

Rezultate : nucleii se colorează în roșu, citoplasma în roz-violaceu, eritrocitele în portocaliu, țesutul conjunctiv în albastru, fibrele musculare în roșu, mucusul în albastru deschis, amiloidul în violet deschis.

Colorația cu hematoxilină ferică (metoda Heidenhein) necesită secțiuni histologice de maximum 5 microni și implică : 1) fixarea în formol sărat (90 ml ser fiziologic+10 ml formol 40%) ; 2) spălare ; 3) mordansarea secțiunilor într-o soluție 2,5% de alaun feric (sulfat de fier și amoniu) timp de 2—12 ore ; pentru efectuarea soluției se vor folosi numai cristale pure de culoare violetă ; 4) clătire în apă distilată ; 5) colorare timp de 1—30 ore în soluție de hematoxilină ferică care conține : 1 g hematoxilină care se dizolvă în 10 ml alcool 96°, la care se adaugă 90 ml apă distilată și se lasă la maturat cel puțin 4 săptămini ; înainte de utilizare, soluția mamă se diluează 1/1 cu apă distilată ; 6) diferențierea în soluția de alaun feric cu aceeași concentrație ca și pentru mordansare, sub control microscopic ; 7) spălarea cu apă de robinet, mai multe schimburi, timp de 1/2 oră ; 8) deshidratare, clarificare, montare în balsam de Canada.

Rezultate : mitocondriile, nucleii, nucleolii și striațiile fibrelor musculare se colorează în negru sau negru-albăstrui.

Scanned with OKEN Scanner

PROCEDEE IMUNOHISTOLOGICE

Procedeele imunohistologice și de imunoflorescență permit vizualizarea prin microscopie în ultraviolet a antigenelor sau anticorpilor localizați în țesuturi cu ajutorul anticorpilor fluorescenți și mai rar a antigenelor fluorescente. Metoda a fost concepută de A. COONS (1942—1945), pe baza observației că moleculele de anticorpi pot fi îndepărtate prin spălare, fără să se distrugă specificitatea reacției antigen-anticorp. În prezent se cunosc numeroase variante tehnice. Pe materialul de biopunctură renală se pot evidenția diferite clase de imunoglobuline, componente ale complementului, fibrină și alte componente proteice ca părți ale imunocomplexelor patogene, componente endogene (ADN) sau exogene (bacterii, virusuri, droguri medicamentoase).

Principiile reacțiilor imunohistologice

Reacțiile imunologice se bazează pe legarea specifică între antigen și anticorp. Evidențierea reacțiilor imunologice se realizează prin diferite artificii de laborator. De exemplu, se pot folosi reacții de aglutinare față de antigene corpusculare sau absorbite și fixate pe suporturi corpusculare. Se mai pot folosi reacții de floculare sau precipitare pentru unele antigene solubile. În unele cazuri devine posibilă evidențierea reacției antigen-anticorp prin liza sau fagocitarea unor agenți patogeni, sau prin reacția de fixare a complementului care se produce în asemenea cazuri. În cazurile de microaglutinare, microfloculare sau liză, antigenul nu poate fi evidențiat în microscopia optică. Stratul de anticorpi care se fixează pe suprafața antigenului este extrem de fin (unimolecular) și de aceea nu este vizibil chiar dacă ar fi colorat. Vizualizarea directă a anticorpilor s-a realizat prin marcarea lor. Marcarea anticorpilor trebuie să îndeplinească două condiții : să recunoască cantități infime de antigen și să nu altereze legarea specifică a anticorpilor de antigenele corespunzătoare. Marcarea anticorpilor se poate face cu izotopi radioactivi, iar decelarea lor prin autoradiografie. Fiind laborioasă, tehnica necesită condiții speciale și un timp mai îndelungat. Marcarea se mai poate face prin cuplarea anticorpilor cu o substanță de mare densitate (feritină), dar și această metodă este laborioasă.

Cea mai utilizată este marcarea anticorpilor cu substanțe fluorescente, care, iradiate cu raze ultraviolete, absorb aceste raze, emițînd o lumină vizibilă care, în funcție de fluorocromul utilizat, este albastră, verde, galbenă, roșie sau albă. Folosind anticorpii fluorescenți se pot identifica și localiza antigenele, pe care aceștia se fixează specific. În afara acestei metode directe, antigenele pot fi identificate și localizate în mod indirect, utilizînd inițial un ser specific nefluorescent care va fi fixat pe antigen, apoi un ser antiglobulinic fluorescent care se va fixa pe serul specific ce a rămas fixat pe antigen. În sfîrșit, complexul antigen-anticorp, care este activat de complement, poate fi evidențiat cu ajutorul unui ser anticomplementar fluorescent. Este de menționat că pentru cercetări speciale se poate face o dublă marcare cu feritină și fluorocrom, ceea ce permite exa-

Scanned with OKEN Scanner

minarea atît în lumină ultravioletă, cît și la microscopul electronic. În practica imunofluorescenței se utilizează pe scară largă izotiocianatul de fluoresceină (ICCF) sau clorura acidului dimetil-aminoftalein-sulfonic (DANS).

Procedee folosite în reacțiile de imunofluorescență

În mod uzual se pot folosi două metode : *directă* cu un ser imunofluorescent, *indirectă* cu două straturi („în sandvici") cu un ser nefluorescent, care la rîndul său este evidențiat printr-un ser antiglobulinic fluorescent. Folosirea metodei de imunofluorescență implică următoarele etape : prepararea antiserului, obținerea anticorpilor și a imunoglobulinelor, obținerea anticorpilor fluorescenți, prepararea secțiunilor tisulare sau a materialului citologic.

Tehnicile de imunofluorescență se grupează în trei categorii : cercetări pentru identificarea și localizarea antigenelor, care se realizează cu anticorpi specifici cunoscuți ; cercetări serologice pentru evidențierea și titrarea unor anticorpi căutați cu ajutorul unor antigene corespunzătoare cunoscute ; evidențierea depozitelor de imunoglobuline.

Indiferent de scopul urmărit, prima operație constă în aplicarea pe lama-portobiect a substratului de cercetat. Studiul imunohistologic implică prelevarea fragmentului de țesut care este înghețat brusc în amestecul refrigerent la —70° și secționat la criostat la 3—4 microni. Etapa următoare o constituie fixarea. Dintre numeroșii fixatori studiați, acetona, alcoolul etilic absolut și alcoolul metilic s-au dovedit cei mai potriviți pentru cercetările de imunofluorescență. Pericolul de alterare a antigenului este evitat dacă substanța fixatoare are o temperatură cuprinsă între 0 și —4 °C (ideal —20 °C).

Tehnica directă cu anticorpi fluorescenți. Această tehnică permite vizualizarea antigenelor localizate în țesuturi sau celule cu ajutorul anticorpilor fluorescenți. Serul imunofluorescent standardizat se aplică timp de 30 minute pe secțiunea de cercetat, în cameră umedă pentru a evita evaporarea serului fluorescent. Contactul preparatului cu seruri se realizează de obicei prin acoperirea secțiunii cu cîteva picături de ser, sau se întoarce preparatul cu fața în jos (procedeul „picăturii suspendate"), sau se plasează preparatul într-un agitator mecanic care asigură o mișcare continuă și ușoară de rotație sau de balansare. Pentru spălare se folosește o soluție tampon fosfat 0,02 M, cu *p*H de 7,2, efectuîndu-se trei băi a 10—15 minute. După spălare, preparatul se usucă 10—20 de minute la temperatura camerei sau în curent de aer călduț, apoi se montează. În cazul unei montări semipermanente în alcool polivinilic sau în fluorocromat, uscarea este indispensabilă. Dacă montarea se face în soluție de glicerină tamponată (1 volum soluție clorurosodică 15 M tampon, fosfat 0,02 M, cu *p*H de 7,2 cu 9 volume glicerină), uscarea preparatului nu este necesară.

Tehnica indirectă cu anticorpi fluorescenți. Reprezintă un procedeu indirect de vizualizare a antigenelor sau anticorpilor

Scanned with OKEN Scanner

localizați în celule sau țesuturi, utilizînd anticorpi fluorescenți. În prima etapă preparatele se acoperă cu serul specific nefluorescent timp de 30 minute, în cameră umedă, spălate în trei băi de soluție — tampon fosfat 10—15 minute și uscate 20 minute la temperatura camerei. În etapa a doua se colorează preparatele cu serul antiglobulinic timp de 30 minute, în cameră umedă. Urmează apoi spălarea în trei băi de soluție-tampon fosfat cu *p*H de 7,2 și montare, ca în tehnica directă. Bineînțeles, odată cu colorarea preparatului se fac și martorii respectivi — pozitivi și negativi. Procedeele indirecte de colorare imunofluorescente a preparatelor microscopice au o sensibilitate superioară colorării imunofluorescente directe.

Examinarea preparatelor. Preparatele trebuie examinate în lumină ultravioletă (UV), sursa de lumină fiind o lampă electrică cu vapori de mercur la presiune mare (tip „HOB 200"). Fasciculul luminos va fi prin filtru (cuvă de cuarț cu soluție de sulfat de cupru), pentru a fi reținute razele roșii și infraroșii. Razele spectrului vizibil vor fi reținute de un filtru „Wood UG 1".

Examinarea preparatelor se face cu un microscop obișnuit, cu lentile acromatice sau apocromatice, avînd pe ocular un filtru de sticlă galbenă („G.G. 9").

Imaginile în IF vor fi fotografiate pe filme sensibile alb-negru (29—40 DIN) sau color, cu expuneri de 3—5 minute și developate în revelator de bună calitate.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL VII

Patogeneza nefropatiilor glomerulare

În stadiul actual al cunoștințelor, patogeneza nefropatiilor glomerulare, extrem de complexă, rămîne o problemă încă insuficient precizată. Studiile de imunopatologie au adus în ultimul timp numeroase argumente în favoarea existenței unor mecanisme imunitare care intervin în patogeneza majorității NG. În unele cazuri intervin însă și alte mecanisme, legate de anomalii biochimice, de natură toxică, metabolică, vasculară sau degenerativă.

A. Patogeneza imunitară

Rolul primordial în acest proces îi revine imunității umorale, în timp ce imunitatea mediată celular joacă un rol foarte redus. Leziunile glomerulare de natură imunologică sînt produse probabil prin depuneri de anticorpi (IgG și mai rar, IgM și IgA) în țesutul renal.

Depunerea de Ac se poate produce prin două mecanisme principale dovedite experimental și clinic :

1. prin depuneri de anticorpi antimembrană bazală glomerulară (Ac anti-MBG) și
2. prin depuneri de complexe imune circulante (CIC).

(1) *Primul mecanism,* mai rar întîlnit în patologia umană, se caracterizează prin depunere de Ac, care au specificitate pentru o anumită componentă structurală antigenică a țesutului renal. Această componentă face parte din membrana bazală a capilarelor glomerulare (MBG), iar anticorpii sînt denumiți *Ac anti-MBG.* Ar putea fi implicați și Ac cu specificitate pentru alte structuri renale, de exemplu membrana bazală a tubilor renali, mezangiu, vase sau materiale citoplasmice tubulare (fig. 7.1, *a, b*).

(2) *Al doilea mecanism (CIC)* constă în combinarea Ac cu alte antigene, neglomerulare, formînd complexe imune care circulă în sînge și care sînt depozitate la nivelul MB, în primul rînd în glomeruli (la nivelul MBG subendotelial sau subepitelial și în mezangiu) și în al doilea rînd în vase, în membrana bazală tubulară (MBT) și în interstițiu (fig. 7.1, *c*). În unele cazuri complexele imune se pot forma și local (fig. 7.1, *d, e*).

Scanned with OKEN Scanner

Fig. 7.1, *a*. Depozite liniare de IgG de-a lungul membranelor bazale.

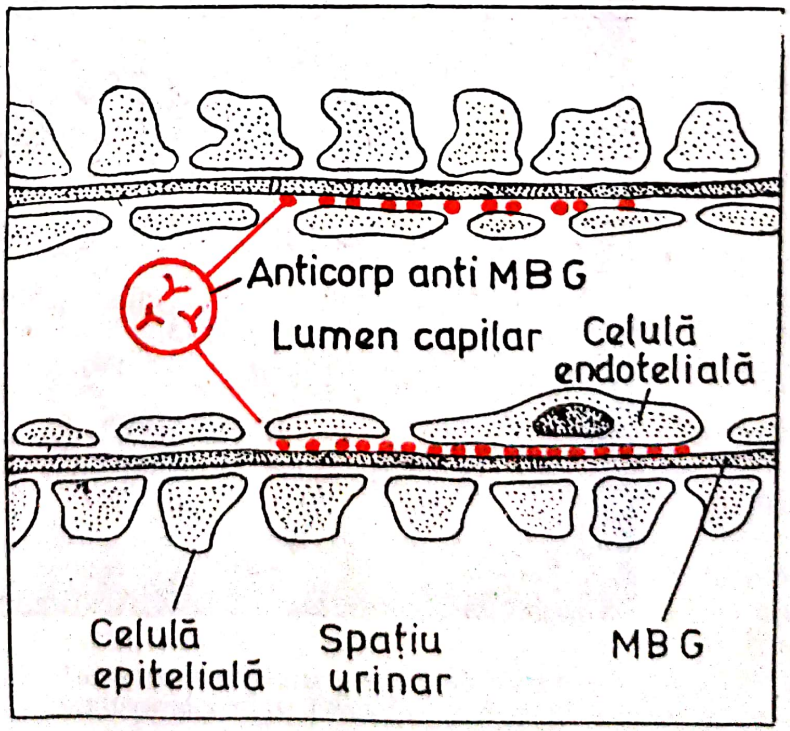


Fig. 7.1, *b*. În IF, NG prin Ac anti-MBG se caracterizează prin depuneri uniforme de IgG de „tip liniar", situate de-a lungul suprafeței endoteliale a MB (fig. 7.1, *b*).

Scanned with OKEN Scanner

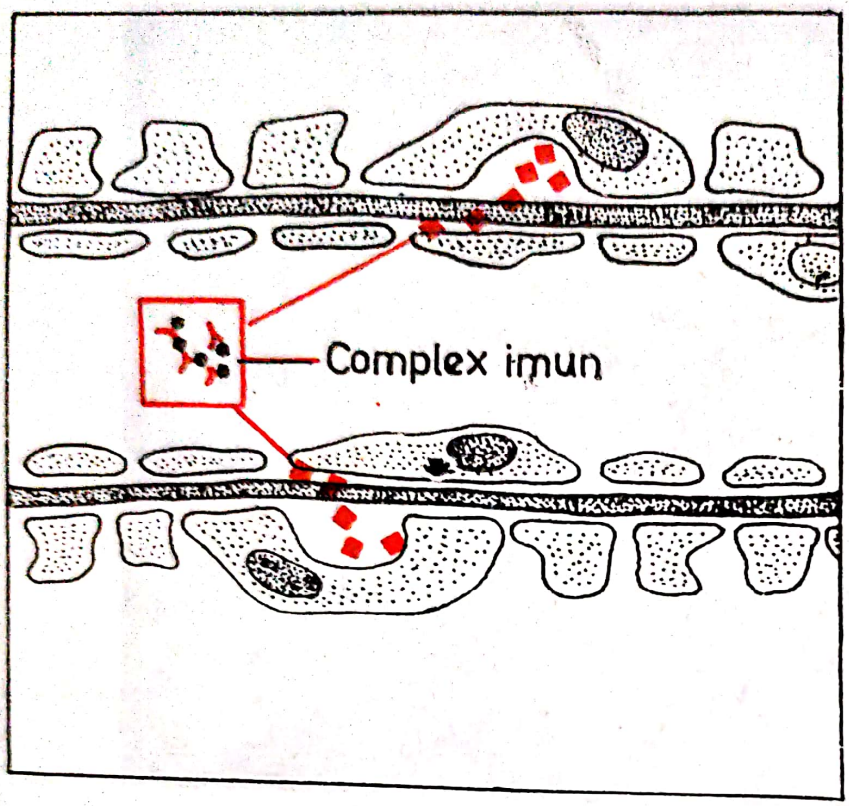


Fig. 7.1, *c*. Depunerea complexelor imune la nivelul membranei bazale glomerulare, tubulare și în mezangiu.

Fig. 7.1. *d*. Depozite granulare de IgG de-a lungul membranelor bazale glomerulare.

Scanned with OKEN Scanner

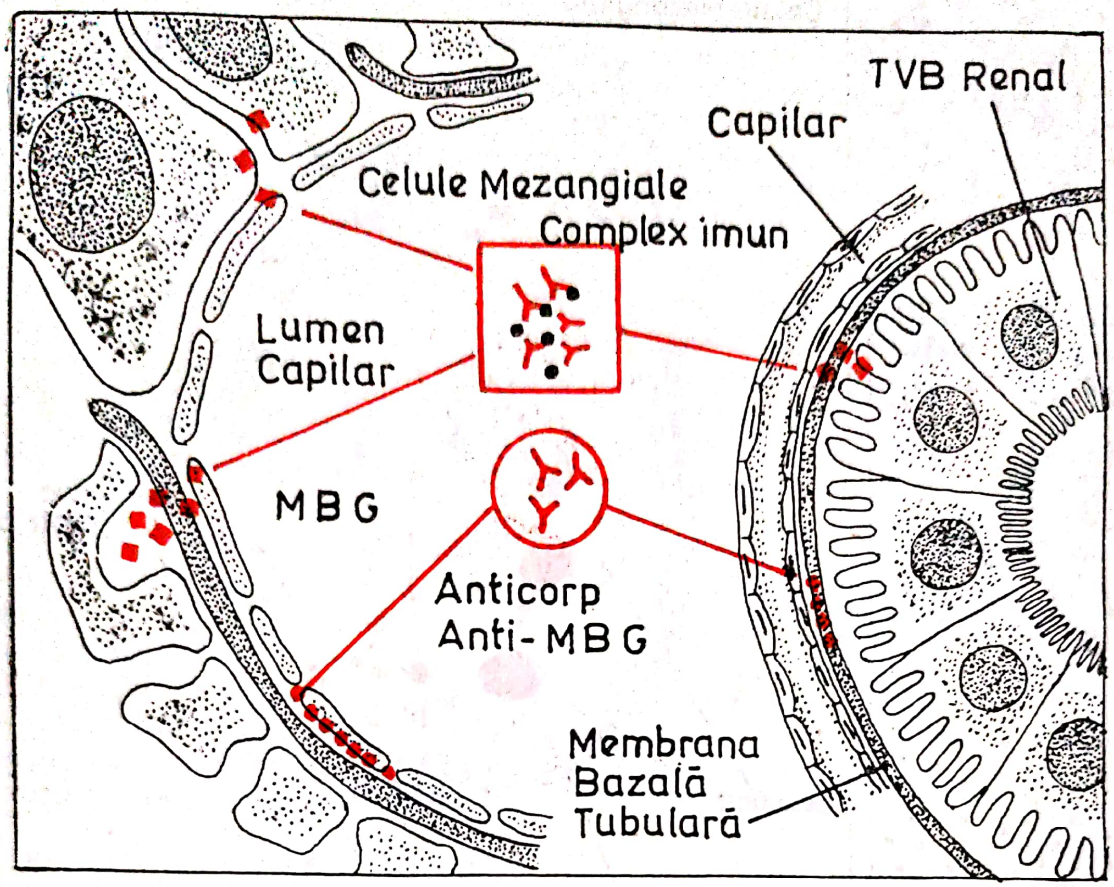


Fig. 7.1, *e*. În NG prin CIC, complexele Ag-Ac trec prin MBG şi se depun în mod neregulat, de „tip granular" la nivel subepitelial, subendotelial şi în MB (fig. 7.1, b dreapta).

Studii recente au adus dovezi convingătoare care pledează în favoarea importanţei acestui mecanism de formare în glomeruli a complexelor imune sub formă granulară. Formarea de complexe *in situ* este consecinţa reacţiei dintre Ac circulanţi liberi şi Ag deja prezente sau fixate în glomerul.

Apariţia unor anomalii proprii glomerulului pot contribui la formarea *in situ* de complexe imune glomerulare : alteraţii ale funcţiei mezangiale de fixare a macromoleculelor, caracteristici biochimice, antigenice şi electrice ale peretelui capilar glomerular şi capacitatea de filtrare glomerulară (fig. 7.2).

O variantă a tipului de NG prin complexe imune se produce prin depunerea iniţială în glomeruli a unor Ag aduse de fluxul sanguin. Ulterior, Ac circulanţi se fixează de aceste Ag formîndu-se astfel — local, intraglomerular — complexe imune fără specificitate renală.

Odată ce Ac se combină cu Ag (fie la nivelul rinichiului, fie în circulaţie), iar complexele imune sînt depozitate în rinichi, intervin o serie de mediatori, care sînt în strînsă interrelaţie şi care duc la leziunea tisulară. Aceşti mediatori sînt reprezentaţi în parte de către substanţe sau factori care sînt strîns asociaţi cu sistemul de apărare al organismului, prin

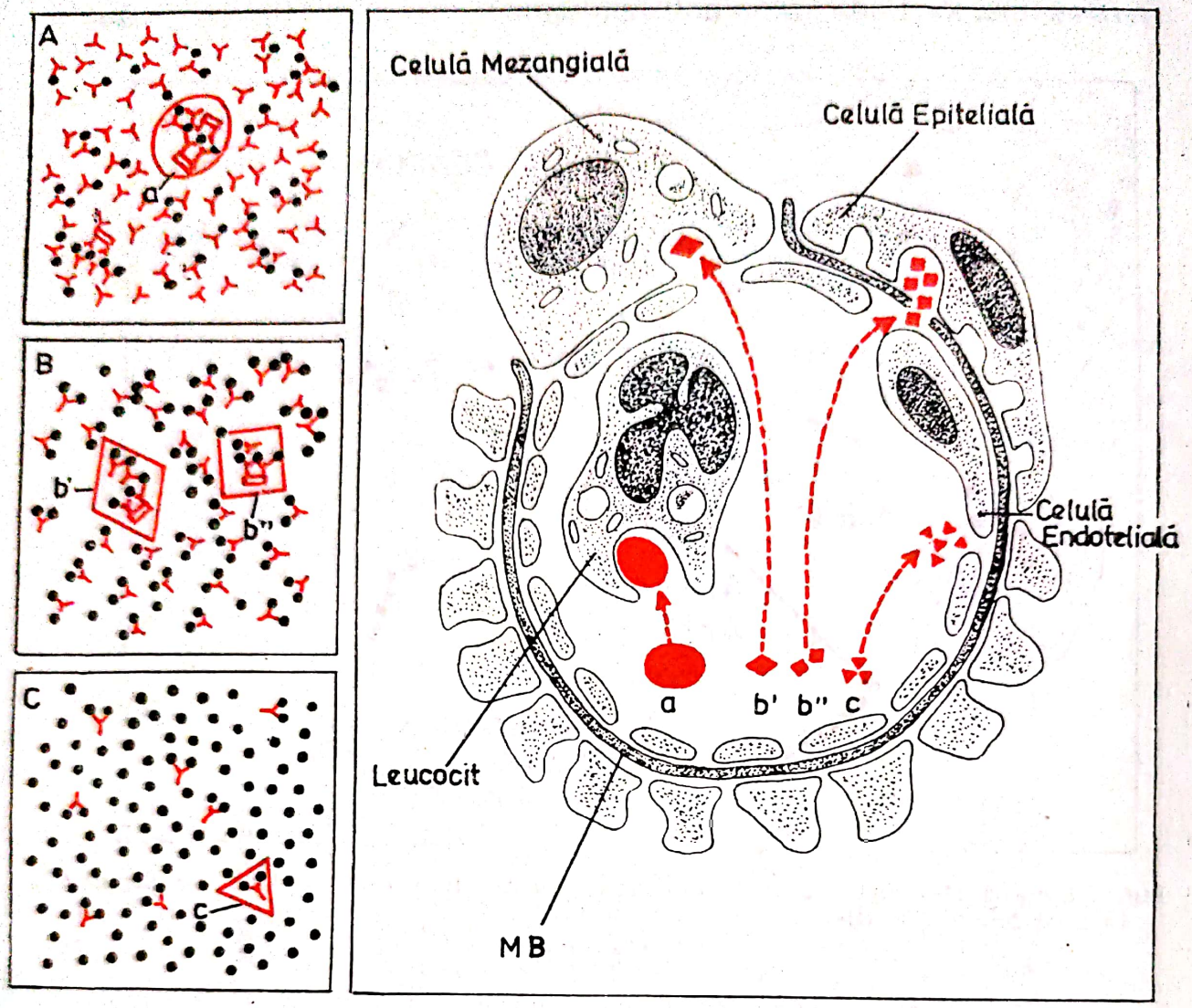


Fig. 7.2. Importanța mărimii complexelor imune în declanșarea leziunilor renale *(după C. B. WILSON și F. G. DIXON).*

Factorul esențial în declanșarea leziunilor renale prin CI este reprezentat de concentrațiile relative ale Ag și Ac în serul sanguin. Efectele acestei relații sînt indicate în stînga figurii.

În *A*, excesul mare de Ac duce la formarea unei rețele Ag-Ac și complement (C), în care apar complexe imune foarte mari (*a*), care precipită și/sau sînt fagocitate înainte de a ajunge la rinichi.

În *C* există un exces mare de Ag, iar complexul Ag-Ac este prea mic (*c*) pentru a putea fixa complementul, încît astfel de CI nu declanșează inflamația.

În *B* este reprezentată situația intermediară, în care există un exces moderat de Ag și se formează complexe de mărime intermediară care sînt destul de mari pentru a fixa complementul, dar nu suficient de mari pentru a fi fagocitate de sistemul reticulo-endotelial (*b'* și *b''*).

Complexele imune, care pot fi nefritogenice și sînt desemnate în partea dreaptă a figurii, se localizează în glomeruli în raport cu mărimea lor : complexele relativ mari (*b'*) sînt de cele mai multe ori fagocitate de celulele mezangiale, iar complexele mai mici (*b''*) trec de obicei prin MB și sînt captate de pedicelele celulelor epiteliale.

Complexele imune foarte mari (*a*) sînt fagocitate de polinucleare și sînt rapid catabolizate, pierzîndu-și astfel capacitatea de a declanșa inflamația, iar cele foarte mici (*c*) sînt eliminate.

care anticorpul recunoaşte un factor antigenic sau o parte antigenică a „selfului", a organismului propriu, şi produce distrugerea antigenelor străine.

O structură deosebit de vulnerabilă faţă de efectele acestor mediatori ai sistemului de apărare imună este reprezentată de filtrul capilar glomerular, constituit din endoteliul fenestrat, MB şi pedicelele celulelor podocitare, între care există pori închişi de o membrană diafragmatică.

Celula mezangială, care are proprietăţi fagocitare, pare să joace un rol protector în aceste procese, prin sechestrarea sau reţinerea şi eliminarea substanţelor care intră în aceste reacţii imune (denumite „imunoreactanţi"), în special a complexelor imune. Drept urmare se poate produce hipertrofia şi leziunea izolată a mezangiului, care duce deseori la producerea unor forme relativ benigne de GN focală şi segmentară.

Leziuni glomerulare neimune

Există şi posibilitatea ca leziunea glomerulară să fie constatată în lipsa unor depuneri evidente de imunoglobuline, dar cu o acumulare netă şi frapantă de complement (C) în glomeruli. Această leziune glomerulară se poate însoţi şi de scăderea concentraţiei serice a C. Date serologice şi histologice sugerează că activarea neimună a C (activare care nu este produsă prin imunoglobuline), poate uneori juca un rol important în menţinerea sau chiar în declanşarea unor leziuni glomerulare.

Factorii umorali şi celulari

În producerea NG imune, aşa cum s-a mai menţionat, imunitatea umorală joacă un rol principal.

Factorii umorali (anticorpii) au o importanţă bine stabilită, reprezentînd fie cauza declanşatoare a procesului inflamator glomerular *(Ac inductori),* fie factorul de întreţinere al unor leziuni glomerulare iniţiate prin alte procese. Acest fapt este dovedit şi de capacitatea de a reproduce leziunile renale prin transfer pasiv de Ac. Astfel, dacă se administrează Ac anti-MBC, se produce o leziune glomerulară care apare imediat (în cîteva minute sau ore), fără a se putea evidenţia o participare a componentei celulare a sistemului imun.

Leziunea tisulară produsă prin complexe imune este legată, de asemenea, în mod evident, de componenta umorală a sistemului imun. Formarea de complexe imune nefritogene este în funcţie de producerea în cantităţi adecvate de Ac, în raport cu cantitatea de antigen disponibilă. Rolul nefritogenic al complexelor imune este legat de mărimea lor, iar depunerea CI mai este determinată şi de solubilitatea, valenţa, configuraţia şi sarcina lor electrică.

Imunitatea celulară nu joacă un rol important în nici unul dintre cele două mecanisme majore ale leziunilor glomerulare imune descrise. În condiţiile producerii unei NG imune pot însă apare şi modificări imune celulare, în cadrul răspunsului imun general al organismului. Rolul minor al imunităţii celulare în NG este subliniat de lipsa dovezilor histologice de infiltraţie limfoidă în glomeruli, în cursul afecţiunilor glomerulare

Scanned with OKEN Scanner

spontane sau experimentale, ca și de posibilitatea ca anumite GN să fie transferate experimental numai prin anticorpi.

Distincția dintre imunitatea umorală și celulară nu este atît de netă în formele tubulo-interstițiale de nefrite asociate cu anticorpi care reacționează cu MB tubulară. După o invazie inițială de leucocite polinucleare, declanșată de anticorpi și complement, pot apare aici infiltrate mononucleare evidente. În acest tip de răspuns imun, se pare că intervine atît imunitatea celulară, cît și cea umorală.

Mecanisme intermediare sau mediatori

Atît în cazul Ac, care se fixează de situsurile antigenice specifice ale structurilor glomerulare (Ac anti-MBG), cît și în cazul complexelor imune Ag-Ac, care se depun nespecific la nivelul glomerulilor, după fixarea lor în glomeruli, intervin în mod secundar o serie de mecanisme intermediare sau mediatori care duc la dezvoltarea leziunilor glomerulare.

Primul mecanism care intervine în momentul în care Ac reacționează cu Ag său specific (fie la nivelul glomerulului, fie în complexele imune circulante), este fixarea complementului și activarea succesivă a componentelor sale.

În afară de sistemul complementului, în reacțiile succesive care intervin ca mecanisme intermediare participă și sistemul coagulării și fibrinolizei, sistemul kininelor, precum și două tipuri de celule : polinuclearele și trombocitele.

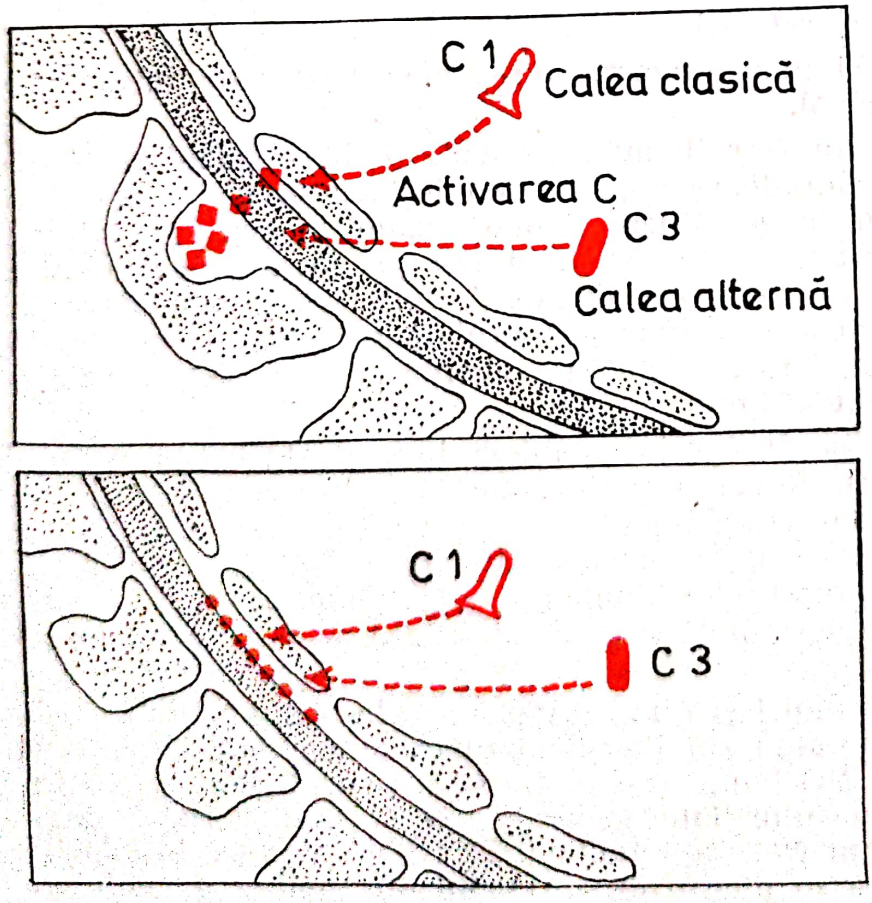


Fig. 7.3, *a*. Cele două mecanisme de activare a complementului.

Sistemul complementului este un complex în care au fost identificate 21 de proteine, din care 9 proteine principale, numerotate de la C_1 pînă la C_9. Aceste componente acționează în mod secvențial, într-o anumită ordine.

Componenta principală este considerată ca fiind fracția a 3-a sau C_3 (denumită „placa turnantă" a sistemului).

Prima parte a sistemului este aceea care duce la activarea C_3-lui. A doua parte este cea care duce la sinteza și eliberarea a numeroase substanțe, reprezentînd deci partea efectoare. Aceste substanțe sînt în esență adevărații mediatori chimici ai inflamației, avînd efecte biologice variate : favorizarea aderenței imune, permeabilizarea vasculară, migrația polinuclearelor prin chemotactism, stimularea fagocitozei, activarea și agregarea plachetelor, liza celulară ș.a.

Activarea complementului poate fi făcută pe două căi diferite (fig. 7.3, *a, b*) :

a) *calea tradițională* sau *clasică* este o activare imună, declanșată de complexele imune, care fixează prima componentă a complementului (C_1), ceea ce duce la activarea componentelor C_4—C_2 și apoi a C_3-ului ;

b) *calea alternă* este reprezentată de activarea directă a C_3-ului care se poate face și pe cale neimună, C_3-ul fiind activat indepen-

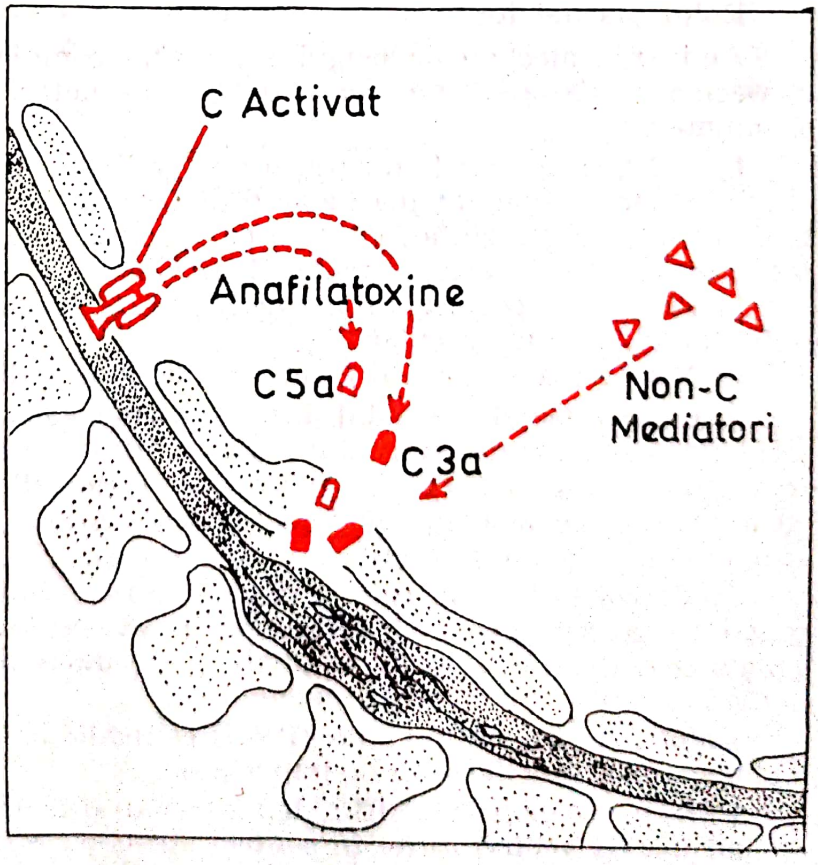


Fig. 7.3, *b*. Activarea secvențială a complementului cu eliberarea de compuși anafilatoxici (C_3 a și C_5 a) care duc la creșterea permeabilității MB și la inflamație, în procesul inflamator intervenind și mediatori independenți de C (denumiți non C — mediatori) de exemplu kininele.

dent de primele componente. Intervine un „scurtcircuit" printr-un proactivator (C_3PA), care a fost identificat drept properdina B (factorul P). Acest scurtcircuit poate fi declanşat prin diverse substanţe : lipopolizaharizi şi polizaharizi de natură bacteriană sau care apar în mod natural, endoxine bacteriene, inulină, materiale sau fragmente provenite din MBG alterată, agregate de imunoglobuline (IgA sau IgE) care nu pot fixa C_1 ş.a. Se consideră că activarea C pe cale clasică ar putea fi continuată prin autoîntreţinere pe cale alternă, prin sistemul properdinic.

Oricare ar fi calea de activare a complementului, această activare reprezintă *fenomenul cheie al inflamaţiei* în procesele glomerulare, fie că sînt sau nu secundare prezenţei complexelor imune. Astfel, activarea C duce la formarea mai multor produşi activi din punct de vedere biologic, care provin direct din moleculele complementului. Aceşti produşi cuprind substanţe vasoactive şi fragmente cu activitate de tip anafilatoxină (denumite C_{3a} şi C_{5a}), (fig. 7.3). Prin reacţii dependente de C pot fi de asemenea eliberate din mastocite şi plachete unele amine vasoactive (histamina şi serotonina).

Toate aceste substanţe vasoactive pot duce la creşterea permeabilităţii vasculare, pot accentua proteinuria şi pot furniza depunerea de complexe imune în pereţii vasculari.

Reacţia de fixare şi activare a complementului de către complexele imune duce şi la activarea plachetelor şi la agregarea lor ireversibilă.

Rolul plachetelor

Activarea plachetelor sanguine de către complexele imune are drept consecinţă eliberarea de constituenţi plachetari („release reaction"), şi anume :

a) ADP, care duce la o agregare reversibilă a plachetelor ;

b) Factor coagulant plachetar (F_3P), care duce la formarea de trombină, avînd drept rezultat, pe de o parte, agregarea ireversibilă a plachetelor, iar pe de altă parte, formarea de fibrină ;

c) Factori de permeabilitate vasculară, care duc la creşterea permeabilităţii endoteliului vascular ;

d) Factor plachetar (F_4P), care are acţiune antiheparinică.

Activarea complementului duce de asemenea la producerea unor factori chemotactici (care cuprind complexul trimolecular C_5 C_6 C_7, precum şi fragmentele C_{3a} şi C_{5a}). Aceşti factori chemotactici atrag polimorfonuclearele, care se acumulează în situsurile de localizare ale complexului antigen-anticorp-complement.

Proprietatea C_3-ului activat (C_{3b}) de a favoriza aderenţa imună poate contribui la reţinerea polinuclearelor în situsurile unde se opresc antigenele şi anticorpii, şi unde se produce reacţia complementară şi anume, la nivelul MBG, sub învelişul endotelial.

Rolul polimorfonuclearelor (PMN) ca mediator al alterării histologice a glomerulilor este deosebit de important.

PMN pot să denudeze MBG, deplasînd stratul endotelial al capilarului glomerular şi venind astfel în contact strîns cu MBG, pe care s-au fixat

Scanned with OKEN Scanner

complexe imune circulante. În urma acestui contact, PMN eliberează enzime lizozomale prin exocitoză directă a granulelor lizozomale. Aceste enzime cuprind catepsine acide și mai multe proteaze neutre — între care fibrinolizina, colagenaza, elastaza și altele. Ele perforează MB și duc la rupturi ale peretelui capilar glomerular prin care pot pătrunde chiar PMN. Aceste perforații explică și apariția proteinuriei neselective, caracteristică leziunilor glomerulare, precum și trecerea uneori în urină a fragmentelor de MBG sau a altor antigene renale, insuficient precizate pînă în prezent (fig. 7.4, 7.5).

O altă acțiune a PMN care invadează glomerulul capilar este elaborarea de substanțe proinflamatorii, care amplifică reacția inflamatorie inițială și care pot favoriza o acumulare suplimentară de complexe imune solubile. Astfel de substanțe sînt : histamina, serotonina, așa-numita „substanță lent reactivă a anafilaxiei" (SRAS), proteine care au proprietatea de a degranula mastocitele, precum și kinine care influențează cursul reacției inflamatorii. PMN au de asemenea rol în activarea plachetelor și în eliberarea de enzime procoagulante.

Rolul fenomenelor de coagulare intraglomerulară

Fenomenele de coagulare intraglomerulară sînt constante în toate inflamațiile glomerulare, dar au o intensitate variabilă.

Sistemele kininei, coagulării și fibrinolizei pot contribui la medierea leziunilor renale produse pe cale imună.

În toate aceste sisteme intervine interacțiunea factorului Hageman (f XII), iar la rîndul lor aceste sisteme pot implica activarea C și declanșarea secvenței de activare a acestuia.

Factorul Hageman se poate fixa de membranele vasculare și de colagen, fiind astfel activat. El poate declanșa coagularea, implicînd secvențial restul sistemului intrinsec al coagulării și ducînd la formarea de trombină.

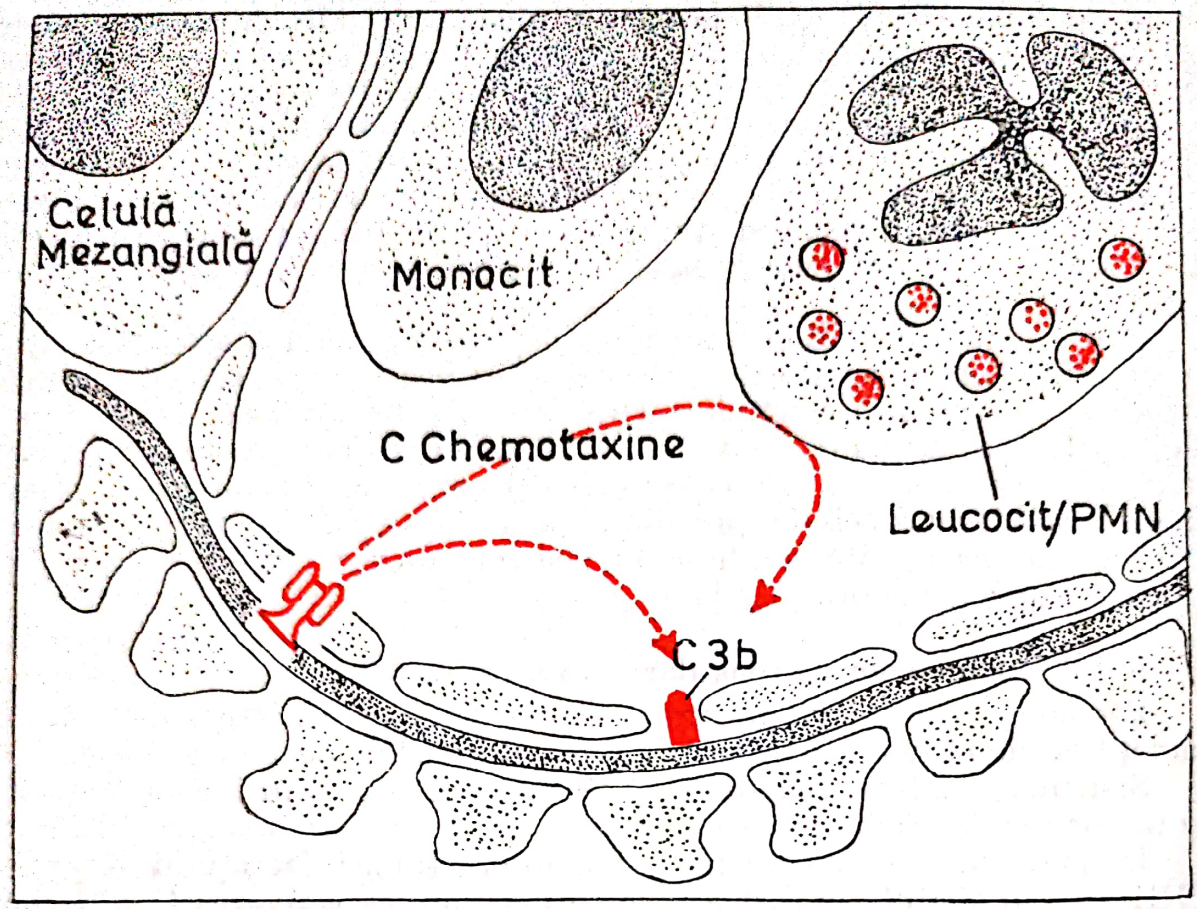
Formarea de trombină în interiorul glomerulului antrenează apariția depozitelor de fibrină.

Fragmentele de fibrină astfel formate sînt foarte agresive pentru capilarul glomerular. Ele sînt chemotactice și măresc permeabilitatea vasculară.

Procesele de coagulare intraglomerulară pot fi : a) intravasculare sau b) extravasculare.

a) Fibrina depozitată în lumenul capilar vine în contact cu MBG denudată. Ea poate servi drept material chemotactic și proinflamator. Depozitele sînt mai întîi fagocitate de celulele endoteliale și mezangiale. Ele antrenează rapid proliferarea acestor celule, apoi acumularea de material hialin în mezangiu și colagenizarea secundară a leziunilor. Aceste alterări histologice duc la obliterarea progresivă și centrifugă a capilarului glomerular.

b) Fibrina acumulată în spațiul Bowman stimulează proliferarea epitelială glomerulară și mai ales capsulară, cu formarea de semilune epiteliale extracapilare. Depozitele de fibrină extravasculară se comportă ca și exsudatele fibrinoase dintre cele două foițe ale unei seroase și duc la simfizarea lor. Creșterea și transformarea hialină a semilunelor epiteliale



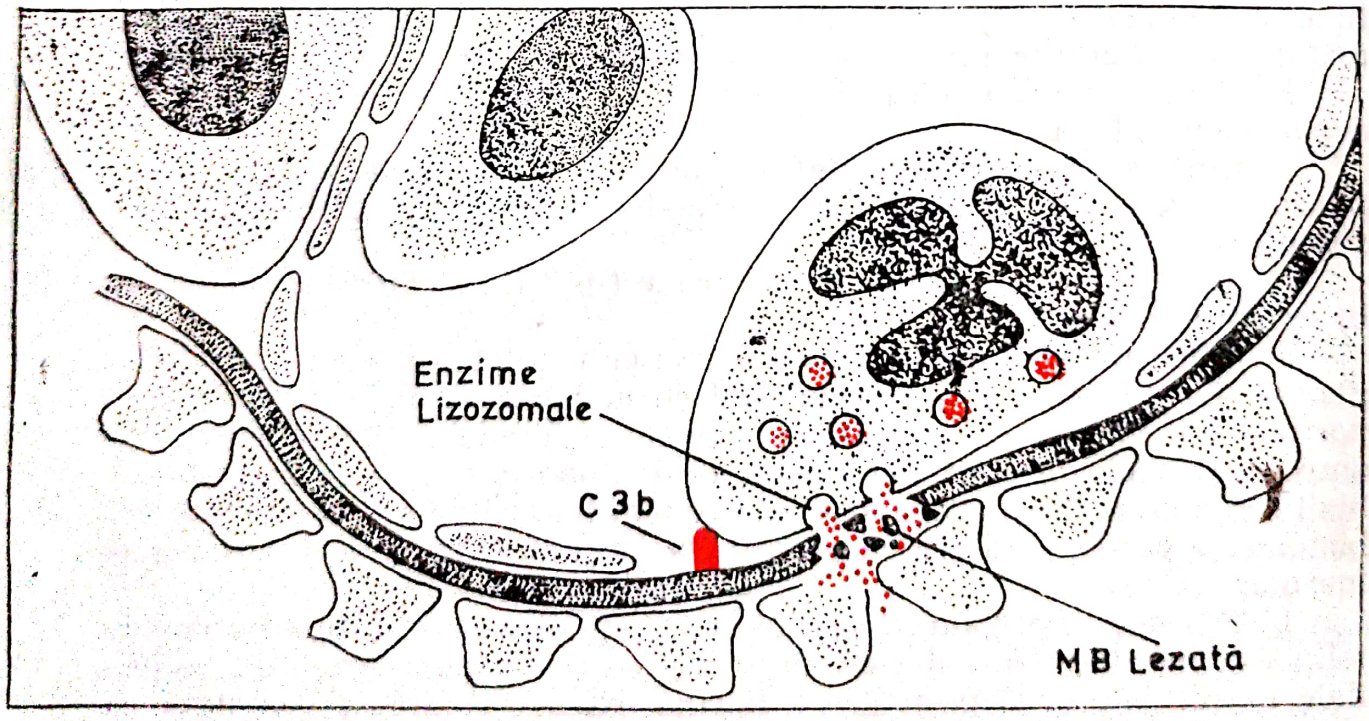


Fig. 7.4, 7.5. Aderarea polimorfonuclearelor de suprafața MBG și eliberarea de enzime lizozomale care lezează și fragmentează MBG.

Scanned with OKEN Scanner

duc la obliterarea centripetă a ghemului capilar, care este „asfixiat", obstruat. S-a dovedit că în serul bolnavilor şi mai ales în urină pot fi evidenţiaţi produşi de degradare al fibrinei (PDF), ale căror valori se corelează cu activitatea procesului inflamator glomerular şi cu depunerea glomerulară de fibrină.

B. **Patogeneza neimunitară**

Patogeneza neimunitară a NG este implicată într-un număr mai redus de cazuri decît cea imunitară. Mecanismele neimunologice care intervin în aceste NG produc probabil în primul rînd alteraţii biochimice, iar *factorii declanşanţi* sînt de natură diversă : toxică, metabolică, vasculară şi degenerativă. În NG astfel produse nu se găsesc în IF depozite de Ig, dar C seric poate fi totuşi scăzut, ceea ce sugerează intervenţia unor reacţii imune secundare.

Factorii de progresiune ai GNA spre stadiul cronic, ca şi progresiunea altor NG spre stadiul avansat nu sînt bine cunoscuţi. Deşi mecanismele imunologice şi cele intermediare puse în joc de acestea constituie baza patogenetică a declanşării iniţiale atît a GNA poststreptococice cît şi a majorităţii NGC primitive, progresiunea acestor NG este influenţată de diverşi factori neimunologici, aşa cum o dovedesc o serie de observaţii clinice, morfopatologice şi experimentale.

Un rol etiopatogenic important în această progresiune este reprezentat de *scleroza vasculară renală,* care duce la ischemie şi scleroză glomerulară consecutivă. Afectarea vasculară intrarenală poate fi atribuită HTA, fapt binecunoscut, dar s-a constatat că această scleroză poate surveni în cursul NG şi înaintea apariţiei HTA.

În ceea ce priveşte factorii de progresiune către stadiul avansat al NG şi accelerarea evoluţiei spre IR terminală, este posibil să intervină şi un alt mecanism de alterare glomerulară : *hiperperfuzia nefronilor restanţi.* Se ştie că pe măsură ce se distruge un număr mai mare de nefroni, cei restanţi suferă *modificări adaptative* morfo-funcţionale. În cadrul acestor fenomene adaptative survin modificări hemodinamice cu creşterea fluxului sanguin şi a presiunii hidrostatice în capilarele glomerulare, care duc ulterior la *scleroză şi obliterarea capilarelor.* O verigă intermediară în producerea acestor alteraţii glomerulare suplimentare este posibil să fie reprezentată de *supraîncărcarea şi disfuncţia mezangiului,* consecinţă a leziunilor celulelor epiteliale şi alterării permeabilităţii selective. Aceste date arată că progresiunea NG devine inevitabilă cînd bolnavii ajung la un anumit grad de IR, nefronii restanţi „căzînd victimă" modificărilor adaptative menţionate.

Supraîncărcarea mezangială ar putea reprezenta şi veriga intermediară prin care o proteinurie intensă poate constitui *per se* un factor de alterare glomerulară suplimentară. Aceasta ar explica şi corelaţia care există între intensitatea proteinuriei şi funcţia renală, eventuala transformare unei NG cu leziuni minime în NG focală, precum şi accelerarea sclerozei mezangiale glomerulare, cu evoluţie progresivă spre IR, a bolnavilor cu glomeruloscleroză diabetică avînd proteinurie intensă.

Scanned with OKEN Scanner

Glomerulonefritele acute

GLOMERULONEFRITA ACUTĂ POSTSTREPTOCOCICĂ

Glomerulonefrita acută (GNA) poststreptococică este una din puținele NG cu entitate anatomo-clinică bine precizată. În prezent se întîlnește relativ rar în practică. Apare predominant la copii (între 3 și 10 ani) și la adolescenți. Poate surveni însă la orice vîrstă, chiar la bătrîni, fiind de două ori mai frecventă la bărbat decît la femeie.

GNA se caracterizează prin prezența unui sindrom nefritic acut, care debutează după un interval liber de la o infecție premergătoare (7—20 zile). De cele mai multe ori este vorba de o angină streptococică (de obicei pseudomembranoasă, cu participare nazală și sinusală, reacție ganglionară și uneori rash), alteori de o amigdalită acută pultacee sau rinofaringită. În 20% din cazuri infecția este de tip gripal, scarlatină sau alte infecții : otite, sinusite, pneumonii, osteomielită precum și infecții cutanate (erizipel, furuncul), granuloame apicale, abces dentar etc.

A. *Cauze determinante.* Este bine dovedit că etiologia streptococică se poate evidenția în 2/3 din cazurile cu GNA. În urma studiilor lui RAMMELKAMP s-a stabilit că streptococul beta-hemolitic din grupa A, tipul 12, 4, 25 și 49 este nefritogen în majoritatea cazurilor.

B. *Cauze favorizante:* vîrsta (copii sau tineri), sexul masculin, frigul, umezeala, răceala și surmenajul fizic sau psihic.

PATOGENEZA

Numeroase date morfologice, clinice și serologice sugerează că GNA poststreptococică are o patogeneză imună, boala fiind produsă prin complexe imune circulante („boală prin complexe imune"), care se fixează la nivelul glomerulilor.

Există numeroase argumente în sprijinul naturii imunologice a GNA, dar natura precisă a sistemului antigen-anticorp care intervine în această afecțiune rămîne încă neclarificată.

Scanned with OKEN Scanner

Dintre argumentele aduse menționăm :

1. *Timpul de latență* între infecția streptococică și debutul GNA, care corespunde perioadei de imunizare și momentului cînd se formează complexe imune Ag-Ac.

2. *Producerea experimentală* a unor tipuri de GNA, prin CIC, foarte asemănătoare cu GNA poststreptococică umană.

3. *Evidențierea prezenței de imunoglobuline și complement* la nivelul capilarelor glomerulare, pe MB și în mezangiu.

4. *Scăderea concentrației complementului seric.*

5. *Evidențierea de crioglobuline și CIC dispuse „granular"* conținînd IgG și C_3.

TABLOUL CLINIC

Debutul sindromului nefritic acut care caracterizează GNA este rareori acut sau brutal, așa cum este descris clasic, avînd semne generale (febră, frisoane, astenie, cefalee, anorexie, grețuri, vărsături) și semne renale (lombalgii, oligurie, urini închise la culoare).

În mod frecvent, debutul GNA este progresiv sau insidios cu cefalee, astenie, anorexie cu sau fără vărsături, dureri lombare, urini închise, facies tumefiat.

Alteori GNA debutează printr-o complicație majoră (edem pulmonar acut, edem cerebral) sau dimpotrivă este descoperită întîmplător.

Aspectul clinic în perioada de stare se caracterizează prin prezența a trei semne clinice principale (edem, HTA, oligurie) și două semne biologice (hematurie și proteinurie).

a) *Oliguria.* Se întîlnește cel mai frecvent, diureza fiind de 500—900 ml/zi. Alteori diureza este normală sau se instalează oligoanurie. În patogeneza oliguriei intervin scăderea filtrației glomerulare și retenția renală de sodiu și apă.

Aspectul urinii este închis la culoare, brun, sugerînd existența hematuriei.

Densitatea urinară este crescută sau normală, de obicei între 1 015—1 020, iar osmolaritatea peste 300 mOsm/l. Rareori se constată hipostenurie chiar din faza inițială sau în cursul evoluției.

Sodiul urinar este scăzut (sub 25 mEq/l), iar concentrația ureei urinare este de obicei crescută.

b) *Proteinuria* este prezentă practic la toți bolnavii, fiind de intensitate medie (2—5 g/24 ore), rareori masivă (10—12 g), ducînd la instalarea unui SN, alteori este în urme sau lipsește, fiind indicată în aceste cazuri repetarea dozării. De menționat că intensitatea proteinuriei nu este paralelă cu gravitatea GNA. Din punct de vedere calitativ, proteinuria este tipic neselectivă. Are caracter persistent, avînd o durată de cîteva săptămîni pînă la cîteva luni.

c) *Hematuria* lipsește foarte rar și este considerată un semn cardinal care indică stadiul de „activitate" al bolii. Intensitatea hematuriei variază. Ea poate fi macroscopică (1/3 din GNA), constituind un semn ini-

Scanned with OKEN Scanner

țial al bolii și durează de obicei doar cîteva zile. Alteori este microscopică, evidențiabilă prin efectuarea sedimentului cantitativ Addis-Hamburger, unde apar cîteva zeci sau sute de mii de hematii pe minut. Hematuria persistă de obicei cîteva săptămîni sau, mai rar, cîteva luni.

d) *Cilindruria* se manifestă prin apariția în sedimentul urinar a cilindrilor *hematici*, care arată originea parenchimatoasă — glomerulară — a hematuriei, se găsesc frecvent, dar sînt greu de identificat, fiind necesară căutarea lor în urina proaspătă, la un *p*H acid, prin centrifugarea unei cantități mari de urină. Se mai găsesc cilindrii *hialini*, care însoțesc proteinuria, și cilindrii *granuloși*, care arată o atingere tubulară asociată.

e) *Leucocituria* este relativ frecventă în stadiul acut, dar de obicei numărul hematiilor depășește pe cel al leucocitelor. Pot fi decelate în urină și celule epiteliale tubulare renale.

f) *HTA* este frecventă, practic constantă în cursul GNA poststreptococice (70—90%). Absența HTA pune în discuție dacă este vorba într-adevăr de o GNA poststreptococică.

Creșterea valorilor tensionale este de obicei moderată, pînă la valori de 160—180/90—115 mmHg, deseori existînd un decalaj discret, apreciabil doar în raport cu valorile normale corespunzătoare vîrstei. Astfel, la pacienți sub 20 de ani, chiar valori de 125/90 trebuie considerate drept patologice.

Creșterea importantă a TA, peste 180/115 mmHg, pune în discuție posibilitatea apariției GNA pe un fond de afectare vasculară anterioară, dar poate surveni și în unele cazuri de GNA oligoanurice de altă etiologie.

HTA poate însă lipsi chiar în unele forme grave. Cauza HTA nu este încă pe deplin clarificată. Intervin în primul rînd *retenția de* Na^+ *și apă*, care duce la hipervolemie prin creșterea volumului intravascular și sau extracelular și *arterioloconstricția* de etiologie umorală prin modificarea reactivității presoreceptorilor, mecanismul renină-angiotensină-aldosteron, precum și deficitul de factori renali vasodilatatori (prostaglandina A_1 — PGA_1 — și preinhibitori ai reninei).

Debutul HTA este precoce, uneori constituind chiar primul semn, instalat la cîteva ore de la debutul afecțiunii, alteori apare mai lent, în cursul evoluției. Valorile TA variază deseori de la o zi la alta. De obicei, HTA se normalizează mai rapid decît alte semne, în cîteva zile, mai rar în 2—3 săptămîni.

HTA severă se poate însoți de numeroase simptome subiective, care survin inconstant : cefalee, amețeli, tulburări de vedere, tulburări ale circulației cerebrale, acufene, vertij, fosfene, tulburări cardiace (palpitații, extrasistole ș.a.).

Un semn obiectiv caracteristic îl constituie apariția bradicardiei (sub 70—60 bătăi/minut), produsă prin excitația reflexă a presoreceptorilor sinusului carotidian și arcului aortic, precum și prin creșterea presiunii intracerebrale. În practică, supravegherea pulsului este obligatorie. Accelerarea lui, chiar moderată, peste 80 b/min, indică existența unei insuficiențe cardiace latente, iar peste 100 b/min constituie un semnal de alarmă, impunînd luarea unor măsuri terapeutice de urgență.

Scanned with OKEN Scanner

Modificările fundului de ochi. FO este de obicei normal. În formele cu HTA severă se întîlnesc modificări vasculare (calibrul arteriolelor este mai redus, spasme vasculare retiniene, dilatare a venelor), cu modificări retiniene reduse sau absente. La bolnavii cu edem cerebral, FO arată prezența edemului peripapilar și mici hemoragii retiniene.

g) *Insuficiența cardiacă* se constată în 20—50% din cazuri. Poate fi de intensitate variabilă, deseori fiind latentă sau moderată, manifestată prin ușoară dispnee de efort, rare raluri subscrepitante la baza toracelui sau prin ritm de galop (protodiastolic). Insuficiența cardiacă manifestă se caracterizează prin mărirea predominant stîngă a cordului, creșterea presiunii venoase centrale (PVC) și hepatomegalie. Edemul pulmonar acut poate complica insuficiența cardiacă, mai ales la bolnavii cu HTA severă.

Mecanismul instalării insuficienței cardiace are drept cauză deficitul miocardic (datorat prezenței HTA, hipervolemiei, creșterii permeabilității capilare — cauză a edemului interstițial miocardic —, la care se adaugă uneori hiperkaliemia). Se pare că rolul retenției renale de Na^+ și apă este mai important decît cel al afectării miocardice.

Modificările ECG sînt frecvente, dar reversibile, constînd mai ales în diminuarea și inversarea undei T în D I, eventual și în derivațiile precordiale V_1—V_3 și, mai rar, în denivelarea segmentului ST, alungirea intervalului PR, T înalt de hiperkaliemie sau tulburări de ritm.

h) *Edemul* poate fi primul semn al GNA. Este prezent în majoritatea cazurilor (peste 75%) și se poate instala rapid „peste noapte" sau progresiv. Debutează și predomină la față ca edem palpebral și periorbitar, uneori maleolar sau tibial, mai rar la mîini.

Intensitatea edemului este în funcție de aportul sodat. Edemele sînt rareori importante sau masive, de tip „renal" (alb, moale, nedureros, cu godeu profund) și este mai accentuat dimineața, la trezire, diminuînd în ortostatism prelungit. Retenția masivă se asociază uneori cu instalarea insuficienței cardiace, edemului pulmonar, edemului cerebral și/sau a celui laringian. În urmărirea evoluției edemelor este importantă observarea aspectului lor clinic, controlul curbei ponderale, precum și a volumului diurezei zilnice.

Mecanismul apariției edemului este complex, fiind implicate :

1) Scăderea eliminării renale de Na^+ și apă, prin reducerea suprafeței totale de filtrare și scăderea FG, avînd drept consecință diminuarea cantității de sodiu filtrat. Apariția foarte rapidă („peste noapte") a edemului arată că retenția de Na^+ și apă nu reprezintă cauza primară. Mai intervine și dezechilibrul glomerulo-tubular datorat reabsorbției aproape în totalitate a sodiului filtrat și apei, epiteliul tubular fiind intact. Consecința va fi oliguria (cu urini concentrate, dar cu conținut în sodiu mult scăzut) și retenția de apă și sodiu, cu apariția edemelor.

2) Au fost incriminați și factori extrarenali : insuficiența cardiacă, aldosteronul, creșterea permeabilității capilare generale și scăderea presiunii coloidosmotice a plasmei.

Sindromul cerebral nu apare în mod obișnuit. În GNA cu HTA severă apariția sa se datorește vasospasmului cerebral cu anoxie tranzitorie sau

retenției de Na^+ și apă. Uneori apare și edemul cerebral, însoțit de fenomene de compresiune cerebrală.

Manifestările clinice ale edemului cerebral constau în: amețeli, „muște volante", scotoame, uneori amauroză, cefalee sau vărsături. În cazul în care se adaugă semnele de compresiune cerebrală, bradicardia este mai marcată, apare staza papilară, cefaleea se accentuează și pot apare tulburări psihice. Presiunea LCR este crescută. Modificările EEG sînt discrete și de tip difuz.

Sindromul convulsiv (eclampsia) se manifestă prin semne premonitorii (agitație, neliniște, scotoame, amauroză, bradicardie accentuată, exagerarea reflexelor osteo-tendinoase, dilatarea pupilelor) și apoi prin semne convulsive (crampe și convulsii epileptiforme), care pot dura cîteva minute sau ore. Evoluția este de obicei favorabilă. Rareori se instalează o stare de somnolență, comă sau intervine decesul.

EXPLORAREA FUNCȚIONALĂ RENALĂ

Deficitul funcției renale este caracteristic, chiar dacă azotemia e normală, și este în general reversibil.

FG este mult diminuată, ajungînd la un C_{Cr} de 20—80 ml/min. Valorile cele mai scăzute ale FG se constată în săptămîna a 3-a și a 4-a de evoluție. FG poate fi normală în formele ușoare sau fruste. Scăderea FG se explică prin procesul inflamator glomerular și se datorează modificărilor proliferative și exsudative (care duc la obstrucția lumenelor capilare, tumefierea celulelor endoteliale și îngroșarea MB), precum și tulburărilor hemodinamice (creșterea rezistenței arteriolei aferente cu scăderea presiunii de filtrație).

Funcțiile tubulare sînt de asemenea afectate, dar într-un grad mult mai redus decît scăderea FG. FPR, TmG și TmPAH prezintă valori moderat scăzute. În mod caracteristic, FF este întotdeauna scăzută.

Alterările probelor funcționale renale nu au semnificație prognostică gravă, chiar cînd sînt relativ intense.

Substanțele azotate sanguine (ureea, creatinina, acidul uric) sînt normale în majoritatea cazurilor, funcția de concentrare fiind păstrată, dar uneori pot fi moderat crescute. Azotemia poate fi însă mult crescută în formele oligoanurice cu IR progresivă. În aceste cazuri pot apare hiperkaliemie, hiperfosfatemie și/sau hipocalcemie.

SEMNE NESPECIFICE DE INFLAMAȚIE

VSH este întotdeauna accelerată, chiar peste 100 mm/h, mai ales în faza inițială ; ulterior tinde să se normalizeze.

Leucocitele sînt normale sau crescute, cu polinucleoză, uneori cu limfocitoză și eozinofilie. *Numărul hematiilor* este scăzut, prin „diluție", în perioada de eliminare a edemelor, mai rar datorită infecției de focar sau unei hematurii persistente.

Trombocitele pot fi scăzute datorită fenomenelor alergice concomitente sau ca expresie a CIVD în formele oligoanurice.

Volumul sanguin este crescut, în special prin creşterea volumului plasmatic, iar hematocritul scade.

Fibrinogenul este crescut.

Protidemia este normală sau uşor scăzută, probabil datorită hemodiluţiei, iar tabloul electroforetic prezintă modificări de tip inflamator acut (hipoalbuminemie în 2/3 din cazuri, creşterea globulinelor alfa 1, alfa 2 şi gama). Rareori apar modificări de tipul SN (scăderea albuminelor şi creşterea alfa 2 globulinelor).

Lipidele sînt de obicei în limite normale sau uşor crescute.

Mucoproteinele sînt crescute.

SEMNE BACTERIOLOGICE

Identificarea prin izolarea directă a streptococului în exsudatul faringian arată de obicei prezenţa streptococului betahemolitic grupa A, mai ales tip 12.

În practică identificarea este însă dificilă, fiind pozitivă doar la 25% dintre bolnavi şi anume la cei care nu au fost trataţi cu antibiotice. Identificarea germenilor din nas sau piele este rareori pozitivă.

SEMNE IMUNOLOGICE

1. *Evidenţierea anticorpilor specifici*

a) *Anticorpii antistreptococici extracelulari*

Au o importanţă redusă pentru imunitatea protectoare, dar reprezintă indici biologici utili asupra prezenţei sau absenţei infecţiei streptococice recente.

În practică are importanţă diagnostică evidenţierea unei creşteri corespunzătoare a titrului anticorpilor circulanţi faţă de antigenele extracelulare (exoenzime) ale streptococului A. Cea mai utilizată este determinarea titrului antistreptolizinei O serice (ASLO).

Creşterea ASLO peste 400 U Todd indică cu o mare probabilitate (85%) o infecţie streptococică recentă. Titrul ASLO începe să crească după 1—3 săptămîni de la infecţia de focar şi atinge maximum între 3—5 săptămîni, normalizîndu-se în 6—12 luni. Creşterea titrului ASLO se face de obicei rapid după infecţia cu diverse tulpini de streptococ beta-hemolitic, indiferent dacă tulpinile sînt sau nu nefritogenice. Această creştere apare din prima pînă în a treia săptămînă în cazul infecţiei faringiene, dacă nu s-a aplicat tratament antimicrobian precoce. În cazul infecţiilor cutanate care au declanşat GNA apare rareori o creştere a titrului ASLO.

Titrul ASLO normal nu exclude însă diagnosticul de GNA poststreptococică, pentru că un tratament precoce cu penicilină împiedică dezvoltarea anticorpilor.

Certitudinea etiologiei poststreptococice a GNA poate ajunge mult mai mare (pînă la 100%), dacă se determină şi alţi anticorpi serici anti-

Scanned with OKEN Scanner

streptococici : antistreptokinaza (ASK), antihialuronidaza (AH), anti-DNA-aza (A-DNA), dezoxiribonucleaza B (ADN-aza B), antinicotiniladenin-dinucleotidaza (ANAD-aza) etc.

b) *Anticorpii față de antigene intracelulare.* Dintre Ac față de Ag intracelulare se pot evidenția Ac contra proteinei *M*, care au specificitate de tip. Acești Ac se dezvoltă lent, la 1—2 luni de la infecție, dar persistă mai mult timp, uneori chiar ani de zile. Pot fi evidențiați și alți Ac specifici prin testul transformării limfoblastice a limfocitelor.

2) *Evidențierea scăderii complementului seric.* Determinarea repetată a C seric reprezintă unul din parametrii de laborator importanți care confirmă mecanismul imunologic al GNA.

În GNA poststreptococică se constată din faza precoce a bolii, doar cu rare excepții, scăderea activității complementului hemolitic global (CH 50) și scăderea fracției C_3.

Normalizarea C seric se face după aproximativ o lună, în general între 4—8 săptămîni.

S-a constatat de asemenea că diminuarea primelor componente ale sistemului complementului este mai puțin importantă, scăderea C_1 și C_4 fiind mai puțin marcată și mai puțin durabilă decît scăderea C_3. Nivelul proactivatorului C_3 (C_3 PA) nu este de obicei scăzut. Aceste date sugerează intervenția unei activări a complementului pe cale alternă.

Persistența scăderii C seric indică un proces imunologic glomerular activ, care poate fi GNA poststreptococică sau altă NG care se manifestă prin sindrom nefritic acut (GNA nestreptococică, NG lupică sau NG membrano-proliferativă).

Factorii de coagulare

Fibrinogenul, factorul VIII și activitatea plasminei sînt deseori crescuți în fazele acute, fiind corelați cu gravitatea GNA. Produșii de degradare ai fibrinei (PDF) sînt deseori crescuți în urină. În unele forme de GNA apare o creștere a activității fibrinolitice a plasmei, exprimînd tulburarea echilibrului coagulolitic, cu coagulare intravasculară intraglomerulară asociată cu depuneri de fibrină și stimulare a proliferării endoteliale.

EVOLUȚIA GNA POSTSTREPTOCOCICE

GNA poststreptococică poate evolua spre vindecare, moarte în stadiul acut, cronicizare sau sechele.

1. *Vindecarea* este o eventualitate mai frecventă la copii (75—95%) și mai rară la adulți (50—75%). Studiile mai recente, efectuate pe baza PBR iterative, au arătat însă că vindecarea se produce doar în 45—60% din cazuri.

La început există o ameliorare rapidă care durează 10—15 zile, în care dispar progresiv edemele, oliguria, HTA, retenția azotată și diminuarea FG, în timp ce proteinuria și hematuria diminuă, dar persistă. Urmează apoi o fază de ameliorare mai lentă, care durează 3—12 luni, în care semnele de atingere glomerulară (proteinuria și hematuria) la început persistă, scad lent, apoi dispar.

Scanned with OKEN Scanner

Pentru a aprecia evoluția, bolnavul cu GNA poststreptococică trebuie să fie urmărit o perioadă mai îndelungată, deoarece unele cazuri se pot vindeca după un an sau chiar mai mult.

Criteriile de vindecare sînt : dispariția tuturor semnelor clinice și a modificărilor urinare (la cel puțin 3 examene succesive), normalizarea C seric și revenirea la normal a FG. Pentru a afirma o vindecare completă, examenul morfologic trebuie să arate dispariția leziunilor.

În cazul în care toate celelalte criterii sînt îndeplinite, se poate însă renunța la criteriul histologic.

2. *Moartea în stadiul acut* (în primele 2—3 săptămîni) a fost o eventualitate destul de frecventă în trecut (5—10%) ; în prezent este sub 1% și se datorește complicațiilor : IR ireversibilă (foarte rară), care apare în forme oligoanurice cu leziuni glomerulare severe ; accidente cardiovasculare ; insuficiență cardiacă cu edem pulmonar acut ; edem cerebral cu eclampsie ; stop cardiac ; infecții septicemice secundare.

3. *Cronicizarea.* Se poate face fie progresiv, în continuarea GNA, fie lent, după o fază de latență.

a) *Cronicizarea progresivă.* Semnele clinice și biologice ale fazei acute se prelungesc fără remisiune. Pot apărea semne noi : instalarea unui SN, scăderea progresivă a FG, IR progresivă cu anemie, HTA severă și retenție azotată, care corespund histologic uneori formei cu leziuni extracapilare. Frecvența formei cu IR este de 5% la copii și de 7—12% la adulți.

b) *Cronicizarea lentă.* După o fază de ameliorare clinică, boala intră într-un stadiu latent (GNA „prelungită"), în care vindecarea este încă posibilă. Acest stadiu este înșelător, în sensul că remisiunea poate fi aparent completă, dar histologic persistă semne de glomerulită. Cronicizarea este marcată de apariția unui SN și/sau HTA.

Frecvența acestor „forme prelungite de GNA" cu evoluție nesigură este de 5—15% la copii și de 20—30% la adulți.

În cursul evoluției spre cronicizare pot surveni *recăderi* și *recidive*. Recidiva constă în apariția unui sindrom nefritic acut și a unei proteinurii neselective, după ce semnele au dispărut inițial și a apărut un traseu de proteinurie „fiziologică", pură. Recăderea este frecventă în faza de evoluție lentă către cronicizare. Se caracterizează prin apariția în cursul stadiului de latență a unor episoade de exacerbări pasagere.

4. *Stările reziduale sau sechelele după GNA* („vindecare cu defect") se caracterizează prin persistența izolată a proteinuriei „reziduale" sau hematuriei.

Proteinuria poate fi considerată „reziduală", dacă este de intensitate moderată (sub 1,5 g/zi), are traseu selectiv sau „fiziologic" și nu se însoțește de nici un alt semn (hematurie, anomalii ale C, FG sau ale tabloului histologic). Hematuria izolată trebuie să întrunească aceleași criterii. Persistența HTA sau a unui deficit funcțional (hipostenurie) nu mai sînt admise în prezent drept „stări reziduale", fiind considerate semne de cronicizare.

Scanned with OKEN Scanner

FORMELE CLINICE ALE GNA

1. *Forma comună* corespunde cu descrierea de mai sus.

2. *Formele fruste* sînt destul de frecvent întîlnite în practică. Nu prezintă semne clinice majore. Se constată doar o proteinurie moderată, neselectivă și hematurie microscopică. Aceste forme pot trece neobservate, se pot vindeca spontan, însă pot avea și potențial evolutiv spre cronicizare.

3. *Formele monosimptomatice* pot fi caracterizate prin hematurie sau proteinurie care apar izolat, edeme sau HTA Diagnosticul poate fi precizat doar prin PBR.

4. *Formele cu SN* cu apariție precoce au de obicei prognosticul obișnuit al unei GNA. În cazul apariției tardive a SN, prognosticul este rezervat, iar evoluția poate duce la IR sau la cronicizare.

5. *Formele fără semne urinare* evoluează numai cu sindrom edematos și semne cardiovasculare.

6. *Formele oligoanurice*. Pot fi benigne, în cazurile care evoluează cu o perioadă scurtă de oligoanurie cu reluarea diurezei în cîteva zile și regresiunea semnelor de IR. Alte forme oligoanurice pot evolua malign, ca și GN rapid progresive, prezentînd histologic proliferări extracapilare.

La *gravide*, GNA este rară și trebuie deosebită de pielonefrita acută sau toxemia gravidică. Debutul poate avea loc în oricare trimestru al sarcinii și se poate însoți frecvent de SN. Hematuria constituie un semn important și este posibilă apariția crizelor eclamptice, care presupun un prognostic grav sau fatal.

La *vîrstnici*, GNA se poate manifesta clinic sub forma unui puseu hipertensiv cu edeme, cu sau fără sindrom urinar caracteristic. Uneori poate debuta cu anurie, iar diagnosticul poate fi stabilit numai pe baza PBR. Prognosticul este cu atît mai sever cu cît diagnosticul este mai tardiv.

DIAGNOSTIC POZITIV

1. *Criteriile clinico-biologice*. Un criteriu diagnostic important este apariția unui sindrom nefritic acut care survine după o perioadă tipică de latență de 7—20 zile de la o infecție faringiană sau cutanată.

Semnele cardinale sînt reprezentate de datele clinice (edeme, HTA, oligurie cu densitate normală), biologice (hematurie, proteinurie, scăderea FG și a FF), etiologice (exsudat faringian cu streptococ hemolitic prezent, titrul ASLO crescut și complement seric scăzut).

Semnele „negative" sînt reprezentate de absența în trecut a unui sindrom nefritic, mai mult sau mai puțin bine caracterizat, precum și lipsa în trecut sau în prezent a altor semne clinico-biologice de boală generală sau sistemică.

2. *Criteriile histopatologice* sînt caracterizate prin proliferarea difuză mezangială și endotelială, infiltrarea cu PMN în lumenul capilar și prezența „humps"-urilor.

Diagnosticul de GNA poststreptococică este dificil în formele cu semne izolate sau discrete, fruste, monosimptomatice sau în cele fără

Scanned with OKEN Scanner

semne urinare. Diagnosticul în formele fruste trebuie *suspectat* în prezența unor semne necaracteristice, izolate, care apar după o infecție : astenie, senzație de opresiune toracică, ușoară tumefacție la nivelul membrelor inferioare sau edeme acute neexplicate, oligurie, VSH accelerată, ușoară creștere a valorilor tensionale, modificări discrete ale sedimentului urinar, proteinurie, uree și creatinină serică ușor crescute (de exemplu, 50 mg% și respectiv 1,5 mg%), complement seric scăzut și va fi *confirmat* histologic.

Formularea diagnosticului pozitiv. Diagnosticul de GNA va fi complet numai dacă vor fi precizate următoarele elemente diagnostice :

1. Sindromul clinico-biologic de GNA.
2. Forma etiologică (streptococică, cu precizarea tipului serologic).
3. Forma clinică (comună, cu SN, cu IR etc.).
4. Stadiul evolutiv (acut, prelungit etc.).
5. Complicații.
6. Eventuale particularități (clinice, biologice, histologice).

DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

1. Se va stabili în primul rînd dacă este vorba de un „sindrom nefritic acut". Pentru aceasta vor fi eliminate unele *afecțiuni extrarenale,* care pot avea semne asemănătoare cu GNA poststreptococică, cum ar fi :

a) afecțiuni edematoase generalizate (boli cardiace, hepatice, carențiale, venoase) ; edemele faciale de etiologie locală (sinuzite, erizipel, eczeme palpebrale, edemul Quinque, edemul facial „idiopatic", edemul palpebral alergic) sau de etiologie generală (trichineloza, mixedemul, intoxicații cu Pb, As etc.) ;

b) HTA esențială sau secundară.

c) Hematurie de etiologie urologică (tbc, tumori, litiază etc.).

d) Condiții asociate cu proteinurie (proteinuria „de febră", de efort sau ortostatică).

2. Va fi efectuat apoi *diagnosticul diferențial cu alte afecțiuni renale :*

a) *Pielonefrita acută* are un debut infecțios cu febră, frisoane, lombalgii accentuate, disurie, dar HTA și edemele lipsesc, în schimb există semne de infecție urinară : leucociturie sau piurie și bacteriurie. Titrul ASLO și complementul seric sînt normale.

b) *IRA prin necroză tubulară acută* apare într-un context etiologic sugestiv. În faza inițială semnele generale sînt mai importante decît cele renale, lipsesc HTA și edemele ; semnele urinare sînt deosebite (oligurie sau anurie persistentă, concentrație scăzută, osmolaritate urinară mai mică decît cea plasmatică) și există retenție azotată rapid progresivă.

c) *Hipertensiunea arterială malignă primară* se manifestă uneori clinic printr-un sindrom nefritic acut (HTA, proteinurie, hematurie și uneori IR moderată). Istoricul arată însă existența unei HTA preexistente, la examenul FO se observă leziuni severe, iar la radiografie rinichii sînt mai reduși în volum. Evoluția se face către IR progresivă.

Scanned with OKEN Scanner

3. *Diagnosticul diferențial cu alte nefropatii glomerulare.*

a) *GN focală primară* are semne clinice reduse și un tablou biologic sărac, principala manifestare fiind hematuria cu debut intrainfecțios, însoțită uneori de o proteinurie redusă, fără HTA și edeme. Diagnosticul este stabilit pe baza PBR, care arată prezența de leziuni focale și segmentare.

b) *GN rapid progresivă* primară prezintă un sindrom clinic mai grav, cu oligoanurie, IR progresivă cu evoluție și prognostic grav. Titrul ASLO este de obicei normal. PBR evidențiază leziuni extracapilare sub formă de semilune.

c) *GN cronice în puseu de acutizare* se pot asemăna cu GNA poststreptococică. Astfel de NG cronice se exacerbează uneori după infecții, vaccinări, traumatisme, intervenții chirurgicale sau accidente obstetricale.

Diagnosticul de NG cronică este sugerat de anamneză, care poate indica în istoric un episod nefritic anterior sau cel puțin semne de suspiciune pentru o GN mai veche (proteinurie, hematurie sau HTA).

Debutul unui puseu de acutizare este de obicei „intrainfecțios" (fără interval liber), semnele de afectare vasculară pot fi mai importante (HTA mai mare, la fel modificările radiologice ale cordului și ale FO), anemia poate fi severă (Hb sub 10 g %), umbrele renale mai mici, iar alterarea FG mai importantă. PBR precizează diagnosticul.

d) *GNC în stadiul latent* se poate manifesta doar cu semne reduse (proteinurie, hematurie), ceea ce impune cercetarea altor tulburări. Astfel, proba de efort poate duce la creșterea proteinuriei, hematuriei și cilindruriei, iar proba de încărcare cu Na^+ poate duce la creșterea în greutate și la apariția edemelor. PBR poate fi criteriul decisiv.

4. *SN prin NG cu leziuni minime.* De obicei lipsesc antecedentele de infecție streptococică, exsudatul faringian nu evidențiază streptococ hemolitic, titrul ASLO este normal, iar C seric este variabil, de obicei în limite normale. TA este normală, hematuria absentă sau foarte discretă, în timp ce semnele SN domină tabloul clinico-biologic (edeme mai importante, proteinurie masivă, hipoalbuminemie și hiperlipidemie).

Diagnosticul diferențial etiologic al GNA poststreptococice

I a) **GNA infecțioasă** *de natură bacteriană.* Există diverse GNA produse prin alte infecții bacteriene decît cele streptococice (stafilococ, pneumococ, bacil tific, brucella etc.). Acestea sînt însă rar întîlnite în practică și sînt de obicei GNA atipice clinico-biologic, fără HTA și edeme.

b) *GNA infecțioasă de natură virală.* În unele cazuri de GNA poate fi pusă în discuție o etiologie virală. Este vorba de forme fruste, cu lipsa semnelor de infecție streptococică și ASLO negativ, care debutează rapid după o infecție „virală" inițială și care se manifestă prin hematurie macroscopică, fără HTA sau edeme, cu evoluție scurtă și prognostic obișnuit favorabil. Confirmarea diagnosticului de GNA virală este dificilă.

Scanned with OKEN Scanner

c) *GNA de natură parazitară* se întîlnesc rareori la noi în țară, și sînt asemănătoare cu GNA poststreptococice.

GNA de natură imunoalergică se întîlnesc în boala serului și diverse reacții medicamentoase.

II. **GNA secundare unor boli generale**

Pot fi deosebite de GNA poststreptococice prin caracterul atipic și apariția lor într-un context clinic care orientează diagnosticul spre boala generală respectivă (LED, PAN etc.).

III. **GNA primitive,** la care nu poate fi evidențiată nici o etiologie.

MORFOPATOLOGIE

GNA difuză poststreptococică se caracterizează printr-o inflamație acută a tuturor glomerulilor renali, leziunile fiind aproximativ de același tip și intensitate (fig. 8.1). Rinichii sînt moderat măriți în volum, de aspect palid sau congestiv. Microscopic, modificările predomină la nivelul glomerulilor. Glomerulii apar tumefiați cu o creștere marcată a numărului de celule la nivelul ghemului capilar. Hipercelularitatea este realizată de proliferarea celulelor endotelio-mezangiale și de infiltratul de polimorfonucleare. Stadiul cel mai precoce este dominat de infiltratul leucocitar *(stadiul exsudativ)*. După trei săptămîni de la debutul clinic, infiltratul

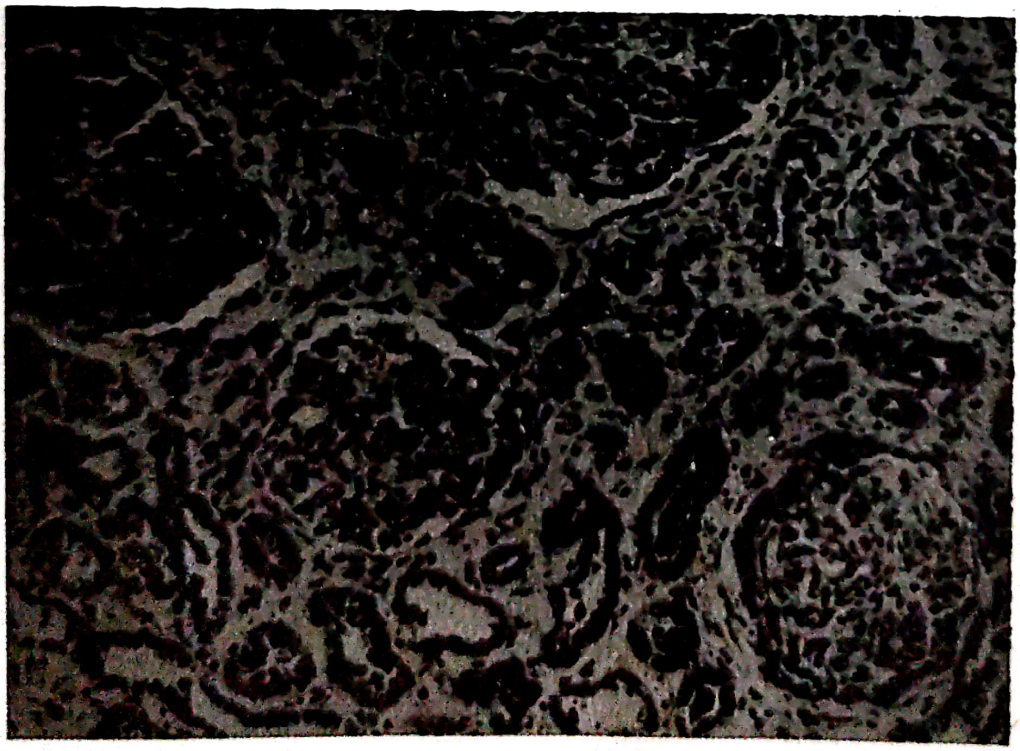


Fig. 8.1. Inflamație difuză a populației glomerulare.

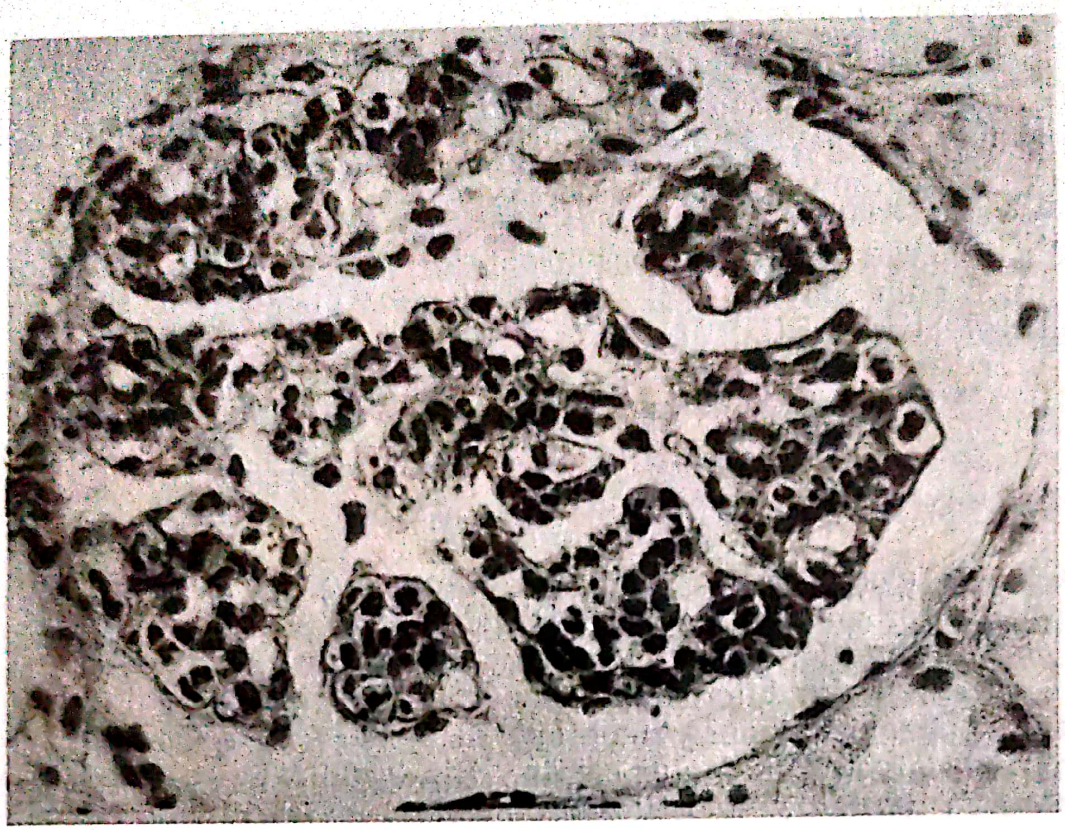


Fig. 8.2. Leziuni exsudative cu bogat infiltrat leucocitar la nivelul capilarelor glomerulare.

leucocitar scade în intensitate, populația celulară fiind dominată de proliferarea celulelor endoteliale și mezangiale (*stadiul proliferativ*). După caracterul dominant al reacțiilor inflamatorii la nivelul glomerulilor, se descriu trei forme histologice de glomerulonefrite acute : exsudativă, proliferativă și proliferativ-exsudativă.

a) *GNA exsudativă.* Aspectul dominant îl constituie infiltratul cu polimorfonucleare și monocite la nivelul glomerulilor (fig. 8.2). Proliferarea celulelor endoteliale și mezangiale este de obicei discretă. Spațiul mezangial este lărgit prin exsudatul inflamator, fără o creștere a matricei mezangiale (glomerulonefrita intercapilară exsudativă). În cazurile severe se pot asocia necroze de anse capilare, microtromboze cu depozite de fibrină subendoteliale sau în spațiul de filtrare și proliferarea celulelor extracapilare, marcînd trecerea către o glomerulonefrită rapid progresivă (fig. 8.3).

b) *GNA proliferativă.* Se caracterizează prin proliferarea celulelor endoteliale și mezangiale (glomerulită proliferativă endocapilară). Numărul de celule proliferate este mai mare în zona centrolobulară, determinînd tumefierea acestora și accentuarea desenului lobular (fig. 8.4). MB a capilarelor glomerulare este în general de grosime normală.

c) *GNA proliferativ-exsudativă.* Histologic apar leziuni asociate de tip exsudativ și proliferativ. Spațiul mezangial este lărgit, edemațiat, populat cu leucocite și celule mezangiale proliferate (fig. 8.5, *a*, *b*).

Scanned with OKEN Scanner

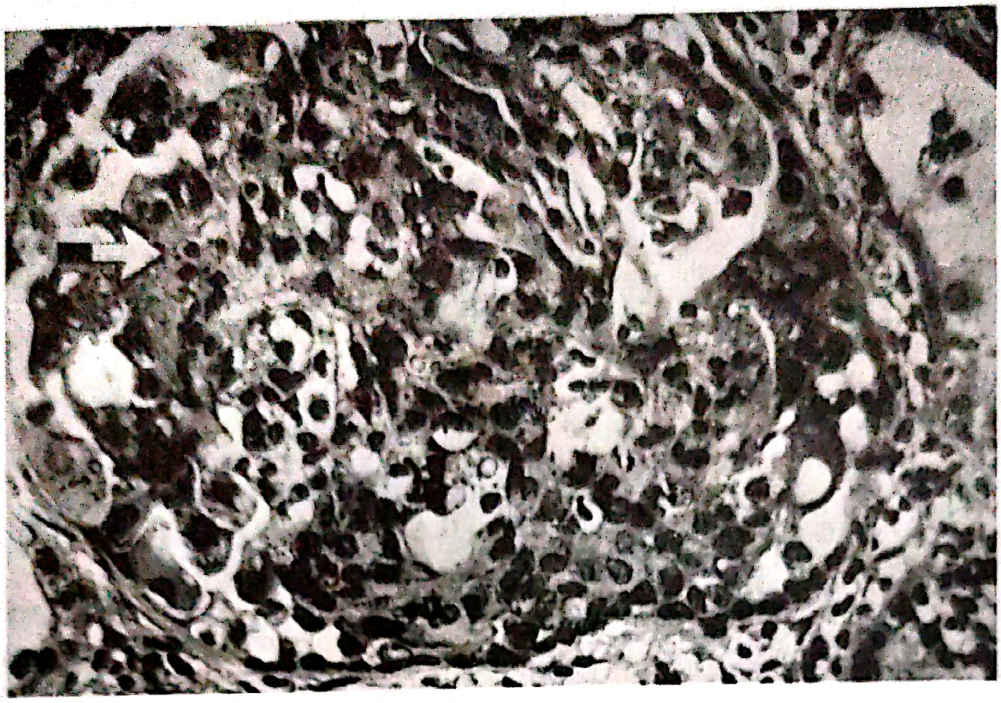


Fig. 8.3. Necroze de anse capilare cu leziuni exsudativ-proliferative.

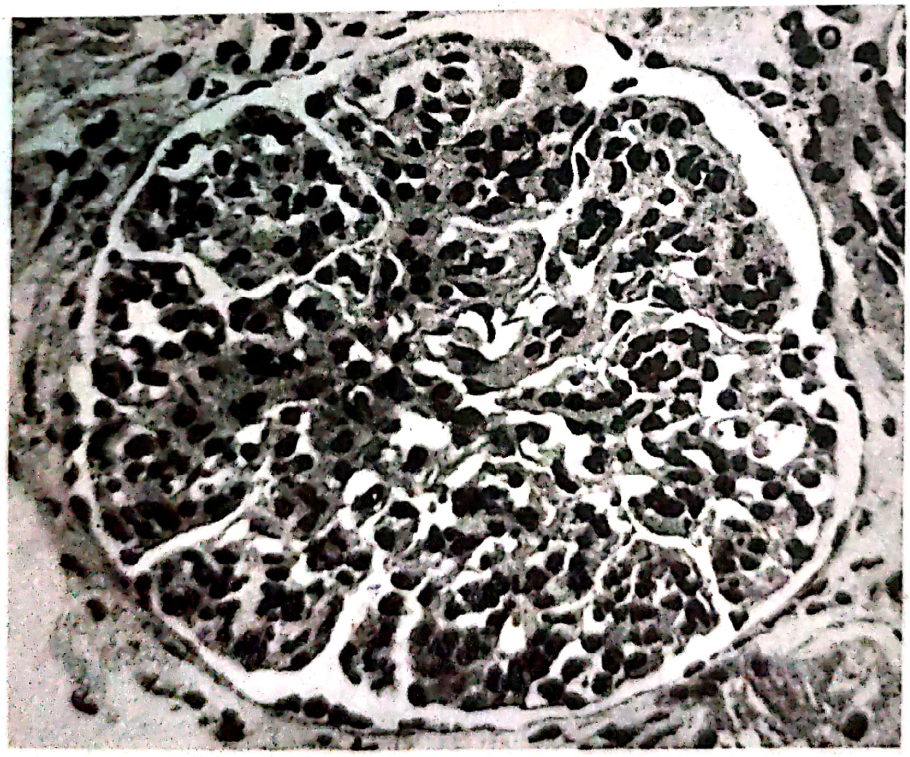


Fig. 8.4. Leziuni inflamatorii proliferative cu hipercelularitate endocapilară mai accentuată în zona centrolobulară.

Scanned with OKEN Scanner

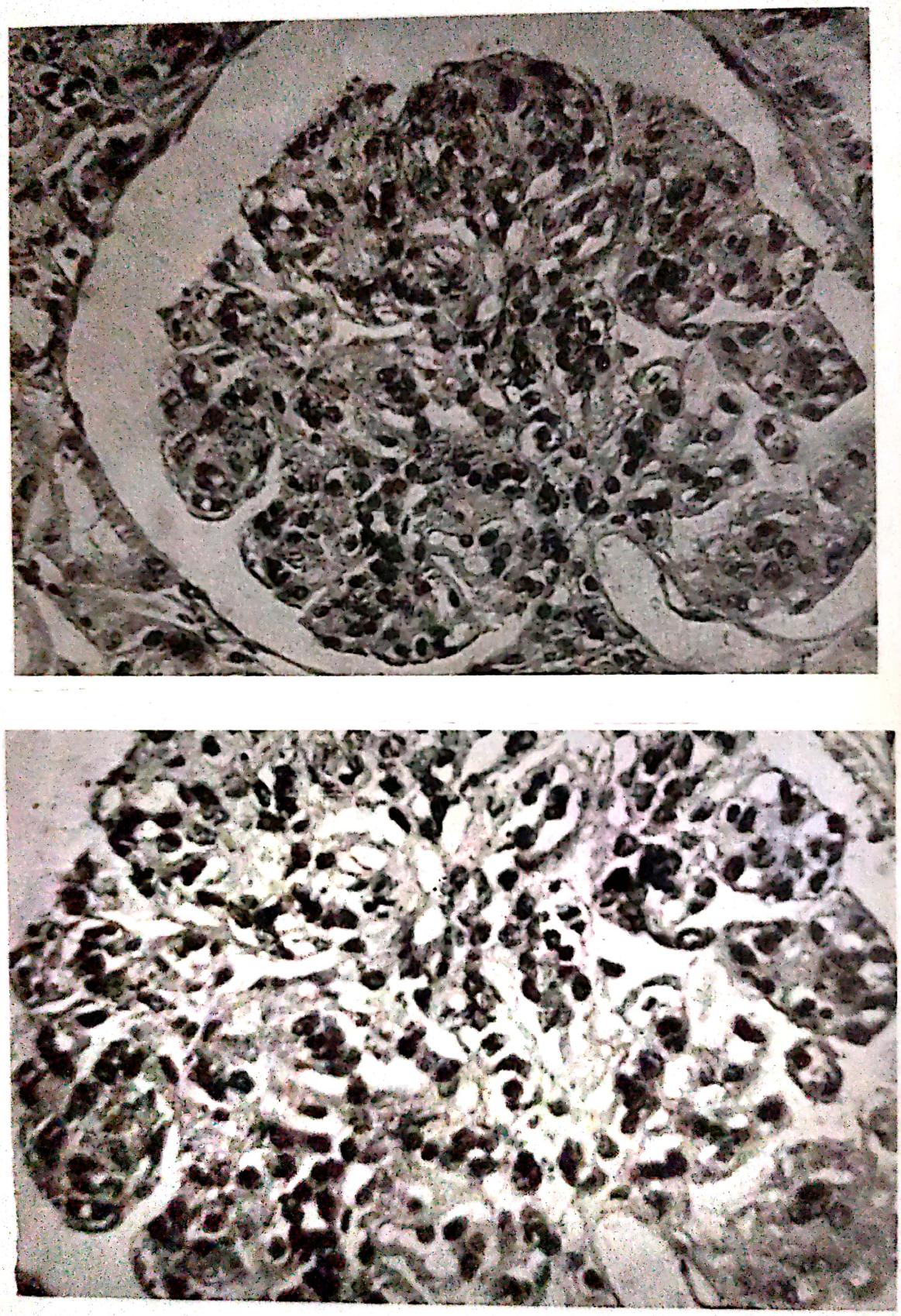


Fig. 8.5, *A*, *B*. Leziuni proliferativ-exsudative cu infiltrat granulocitar și proliferarea celulelor endocapilare.

Scanned with OKEN Scanner

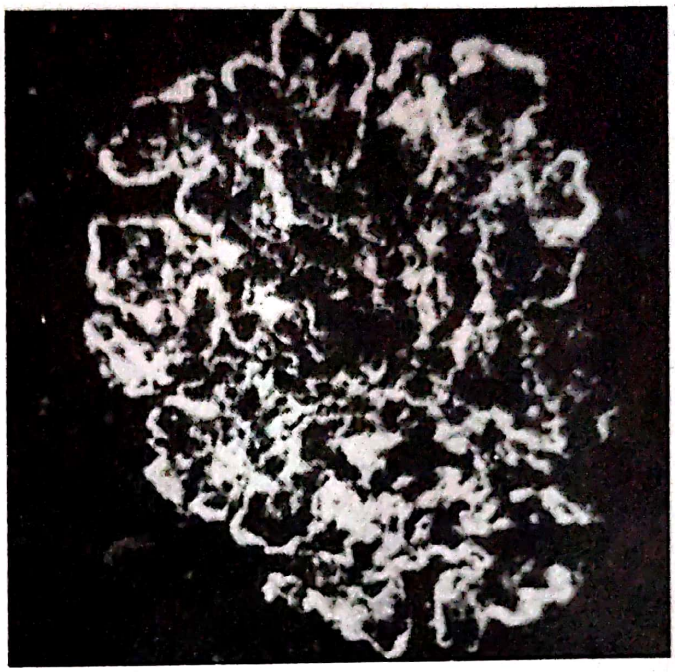


Fig. 8.6. Depozite granulare difuze de IgG de-a lungul membranelor bazale și în mezangiu (Black). Imunoflorescență.

În *IF* se remarcă, în stadiul exsudativ, depozite fine granulare de IgG (rar IgA și IgM) și beta 1 C globuline, localizate îndeosebi de-a lungul MBG periferice și în mezangiu (fig. 8.6). Aceste depozite corespund în ME depozitelor protuberanțiale („humps"-uri). Odată cu rezoluția depozitelor, în cursul procesului de vindecare, dispar și depozitele granulare de imunoglobuline.

Modificările ultrastructurale ale glomerulilor sînt marcate în stadiul exsudativ de infiltratul de polimorfonucleare prezent în lumenul capilar. Infiltratul leucocitar este mai accentuat în vecinătatea depozitelor osmiofile subendoteliale, fapt care indică proprietatea leucotaxică a acestor depozite. Pe lîngă polimorfonucleare se recunosc de asemenea infiltrate monocitare, celule care au abilitatea de a migra în mezangiu, contribuind la lărgirea spațiului mezangial. Celulele endoteliale sînt tumefiate, determinînd obliterări parțiale ale lumenului capilar. În stadiul proliferativ, celulele mezangiale sînt proliferate și hipertrofiate, antrenînd o lărgire a spațiului mezangial. Celulele podocitare sînt edematiate și hipertrofiate. Un aspect caracteristic îl constituie depozitele dense protuberanțiale (humps-uri) situate subepitelial (pe versantul extern al MB), fiind acoperite de citoplasma celulelor podocitare (fig. 8.7). Cînd sînt mai abundente devin vizibile și în MO prin colorația PAS. Apar mai frecvent la copil decît la adult și mai ales la 2—3 săptămîni de la debutul bolii. Depozitele protuberanțiale au o mare tendință de rezoluție și dispar în aproximativ 6 săptămîni de la debutul fazei acute. Mici depozite se găsesc și în poziție subendotelială. Natura depozitelor subepiteliale și subendoteliale nu este suficient cunoscută. S-a sugerat că ar conține complexe Ag-Ac, fibrină sau derivați ai acesteia.

Modificările tubulo-interstițiale sînt în general discrete. În segmentele distale și proximale ale tubilor se găsesc ocazional eritrocite sau ci-

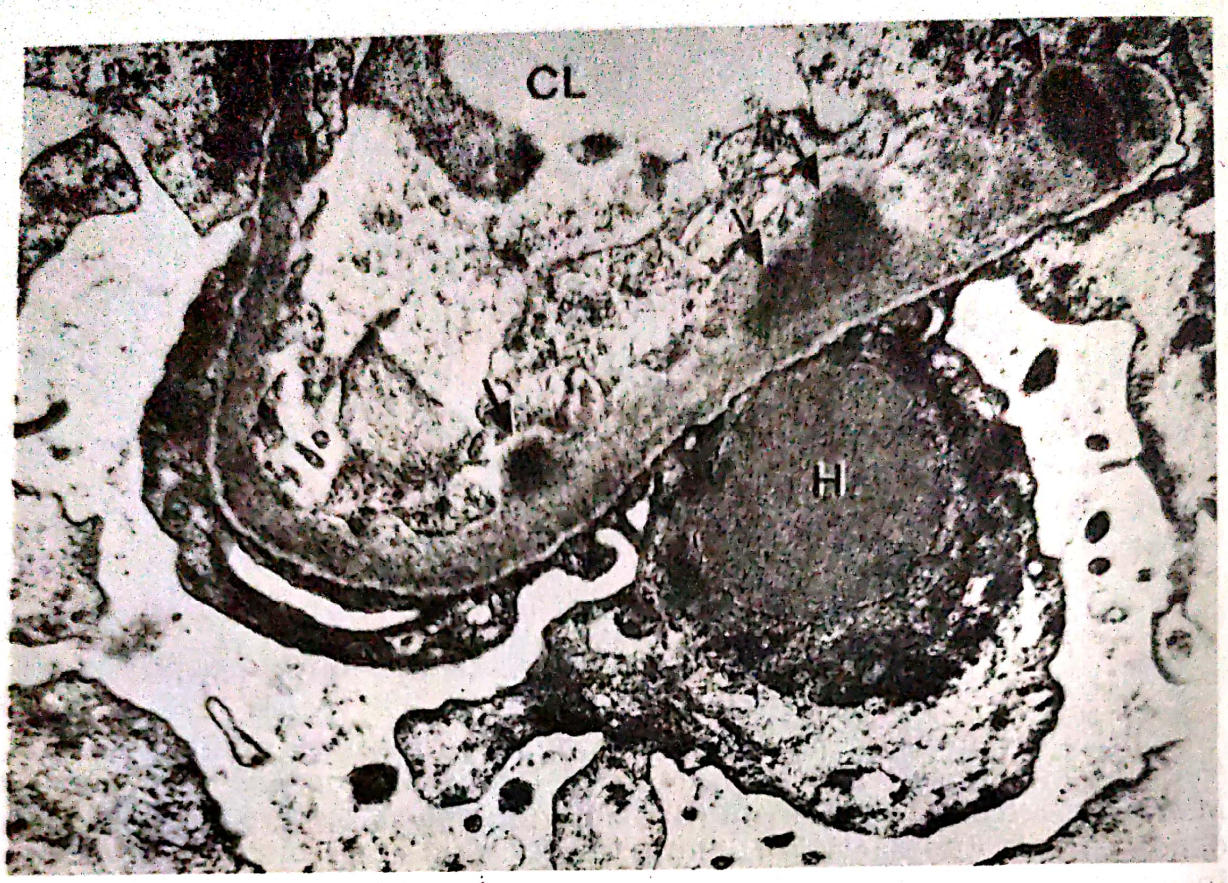


Fig. 8.7. Depozite protuberanțiale — humps-uri (H) cu o topografie subepitelială (Zollinger), ME×21 000.

lindrii eozinofili în lumen. În formele severe se pot întîlni focare de degenerescență și necroză epitelială, cu dilatarea segmentelor distale sau proximale ale tubilor. În interstițiu se remarcă diferite grade de edem, mai ales periglomerular cu reacții inflamatorii exsudative. Intensitatea leziunilor tubulo-interstițiale constituie un factor de agravare a evoluției clinice.

Evoluția și prognosticul leziunilor sînt condiționate de intensitatea și extinderea leziunilor. Principalele posibilități de evoluție sînt : vindecarea completă, evoluția rapid-progresivă și trecerea spre cronicizare. În marea majoritate a cazurilor de GNA poststreptococică, leziunile histologice evoluează către rezoluție și vindecare. Infiltratul inflamator dispare în cîteva săptămîni de la debutul bolii. Celulele mezangiale proliferate persistă o perioadă de timp, chiar în cazurile cu vindecare clinică, numărul lor scăzînd progresiv. Hipercelularitatea mezangială, cu rare excepții, anticipează un proces de rezoluție și vindecare lentă. Prezența unui număr mare de depozite protuberanțiale (humps-uri) ar indica un prognostic mai sever al bolii, care poate avea o evoluție progresivă cu importante sechele. Leziunile histologice severe, ca : necrozele și trombozele capilare, infiltratul masiv de polimorfonucleare și apariția de semilune epiteliale, preced de obicei evoluția către o glomerulonefrită rapid progresivă. Extinde-

rea extracapilară a leziunilor proliferative constituie un element de gravitate clinică și histologică. În alte cazuri, unele leziuni active rămîn staționare sau pot să persiste o lungă perioadă de timp, indicînd o evolutivitate clinică spre cronicizare. Evoluția către cronicizare rămîne marea problemă a acestei afecțiuni. Leziunile inflamatorii cu caracter alterativ sau cu o rezoluție întîrziată și incompletă merg către organizare, cu formarea de cicatrici fibroase permanente, asociate sau nu cu leziuni active persistente.

TRATAMENTUL GLOMERULONEFRITELOR ACUTE POSTSTREPTOCOCICE

GNA poststreptococică are tendință la vindecare spontană în numeroase cazuri. Terapia urmărește să scurteze evoluția fazei acute și să prevină sau să trateze complicațiile acesteia, care pot agrava prognosticul imediat. Riscul de trecere la cronicitate, care din nefericire există în unele cazuri, nu poate fi practic împiedicat prin terapia actuală, deoarece nu există un tratament specific care să influențeze semnificativ procesul inflamator glomerular.

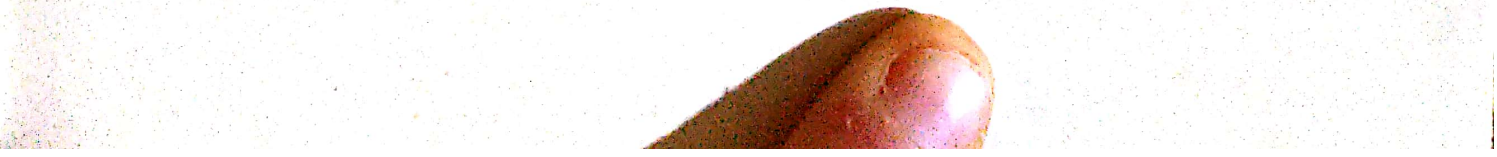
TRATAMENTUL PROFILACTIC

Este indicat în infecțiile streptococice susceptibile de a se complica cu GNA : angine sau faringite, scarlatină, erizipel și alte infecții de focar. Se administrează cît mai precoce penicilină pe cale orală (2—3×400 000 U penicilină V) timp de 14—20 zile, sau pe cale i.m. (1—2 milioane U/zi penicilină G). După unii autori, orice angină ar trebui tratată cu penicilină pentru prevenirea GNA. În cazul infecțiilor cutanate, problema esențială este profilaxia piodermitei prin măsuri de igienă, aplicații locale și peniciline de tip retard.

TRATAMENTUL „CURATIV"

În esență este simptomatic.

1. *Repausul la pat.* Este obligatoriu și util atît pentru evoluția nefritei, cît și pentru prevenirea complicațiilor cardiovasculare (edem pulmonar, crize hipotensive). Repausul favorizează o evoluție mai ușoară, creșterea diurezei și scurtarea fazei acute de boală. Durata repausului este variabilă (3—6 săptămîni). În general, este permisă reluarea activității și exercițiului fizic la 4—6 săptămîni, în cazurile obișnuite, sau mai mult, în forme severe. Vor fi interzise sporturile și băile în apă rece pînă la normalizarea completă a sedimentului urinar.



Scanned with OKEN Scanner

2. *Vaccinările*, mai ales cea antitetanică și antidifterică, vor fi interzise cel puțin 2 ani după vindecarea completă și sigură a GNA. Vaccinarea antipoliomielitică și BCG ar putea fi permise fără precauții deosebite.

3. *Regimul dietetic* are rol fundamental în tratamentul GNA. Se impune în primul rînd restricția de Na^+ și lichide (sodiu 200—300 mg/zi, lichide 400—500 ml/zi). Restricția hidro-sodată favorizează eliminarea edemelor și prevenirea complicațiilor cardiovasculare, în special a insuficienței cardiace. După 2—3 zile, restricția va fi adaptată în funcție de evoluția edemelor și a diurezei. Se indică stabilirea bilanțului hidric, permițîndu-se în plus 500 ml lichide peste diureza din ultimele 24 ore. Restricția de sare și lichide va fi însă menținută la bolnavii cu edeme persistente, HTA, oligoanurie.

Restricția de proteine este indicată în primele zile, fiind de 0,5 g proteine/kgc/zi sau chiar pînă la 0,3—0,4 g/kgc/zi. Durata restricției este de aproximativ 10 zile, dar este în funcție de eventuala retenție azotată, după care se crește în general la 1 g proteine/kgc/zi. La copii și bolnavi cu proteinurie importantă se va evita o restricție protidică excesivă.

Aportul alimentar trebuie să fie bogat caloric, fiind asigurat de glucide și lipide și va avea un aport crescut de vitamine.

În primele zile se vor recomanda compoturi, orez, griș, biscuiți, unt, zahăr, gem, dulceață.

În formele grave de edeme masive, HTA, insuficiență cardiacă, edem cerebral, se recomandă pe timp limitat (2—3 zile) un regim de „foame și sete" *(Volhard)* modificat (fructe proaspete, ceai și compot în cantități reduse). Ulterior se va introduce o dietă bogată în fructe și zahăr, sau regim tip *Kempner* (orez, fructe, zahăr, gem).

În forme oligoanurice cu IR se va indica restricție protidică severă corespunzătoare IR, lichide 400—500 ml/zi, excluderea legumelor și fructelor bogate în K^+, aport caloric bogat.

TRATAMENTUL MEDICAMENTOS

a) *Tratamentul antibiotic.* Leziunile glomerulare fiind deja constituite, antibioticele nu influențează direct procesul inflamator glomerular, dar sînt indicate pentru sterilizarea focarului infecțios și prevenirea complicațiilor legate de infecția streptococică.

Rezultatele obținute nu arată o evoluție mai ușoară a bolii, nu există dovezi sigure că-i diminuă graviditatea, nu previn dezvoltarea GNA poststreptococice și nu împiedică eventuala cronicizare, însă pot preveni o exacerbare sau agravare printr-o amigdalită recidivantă.

Se pot administra : penicilina per os (Penicilină V, de 2—3 ori pe zi 400 000 U) sau i.m. (Penicilină retard), Eritromicina în caz de alergie la penicilină, precum și alte antibiotice corespunzătoare. Vor fi însă evitate antibioticele nefrotoxice (sulfamide, Streptomicină, tetracicline etc.). Durata tratamentului va fi de 14—21 zile.

Scanned with OKEN Scanner

b) *Tratamentul diuretic* este indicat numai în caz de edeme importante și persistente. Se recomandă administrarea de Furosemid per os sau i.v., antialdosteronicele fiind contraindicate.

Se va evita o diureză masivă urmată de deshidratare.

c) *Tratamentul antihipertensiv.* În cazul unei HTA moderate sînt suficiente repausul și restricția de Na^+. Cînd HTA este mai importantă se recomandă asocierea unor antihipertensive, de preferință vasodilatatoare cu durată scurtă de acțiune (hidralazine) asociate cu diuretice. Se mai pot administra : Propranolol, Clonidină, alfa-metildopa, Nitroprusiat de sodiu.

În cazurile cu IR se va face tratamentul corespunzător, eventual cu aplicarea hemodializei.

În stadiul acut se indică tratamentul chirurgical al focarului de infecție numai în caz de urgență și numai dacă starea locală o justifică (flegmon amigdalian, otită supurată, abces dentar, sinuzită purulentă). În toate celelalte cazuri, intervenția chirurgicală se va face în faza de stabilizare („la rece"), cel mai devreme după 6—8 săptămîni de la „vindecarea" clinică (trecerea fazei acute), iar dacă proteinuria și hematuria persistă cel mai devreme după 3 luni de la debut. Intervenția se va face sub antibioterapie pre- și post-operatorie, eventual asociată cu hidrocortizon hemisuccinat pentru evitarea reacțiilor hiperergice.

Tratamentul „patogenetic" nu este în general recomandat. Corticoterapia este contraindicată, ducînd la creșterea azotemiei și a TA.

Imunosupresoarele nu sînt de regulă indicate. Excepțional, în condiții de spitalizare și în anumite cazuri (SN persistent și GNA cu leziuni proliferative intense și obstrucția capilarelor glomerulare) pot fi încercate Ciclofosfamida 2—3 mg/kgc/zi, Clorambucilul 0,2 mg/kgc/zi sau Azathioprina 3 mg/kgc/zi.

d) *Antiinflamatoarele.* Indometacina poate fi încercată numai în unele forme prelungite, dar rezultatele sînt nesigure (scade proteinuria, influențează hematuria, însă aspectul histologic rămîne practic neinfluențat).

e) *Anticoagulantele* au doar indicație de excepție. Administrarea heparinei (15 000 U la 12 ore, 1—3 luni) ar putea da unele rezultate în forme grave oligoanurice cu evoluție rapid progresivă, intens exsudative și cu leziuni extracapilare.

TRATAMENTUL ÎN FAZA DE CONVALESCENȚĂ

Dacă TA este normală, proteinuria este doar în urme, iar sedimentul este normal, bolnavul poate fi externat din spital, iar regimul dietetic sever nu mai este indicat. Dacă reapar HTA și alte modificări urinare, GNA nu este vindecată. În acest caz se vor cerceta atent focarele de infecție și la nevoie se va face tratamentul cu antibiotice, iar repausul la pat și regimul vor fi continuate.

Scanned with OKEN Scanner

TRATAMENTUL COMPLICAȚIILOR

Complicațiile cardiovasculare sînt cele mai periculoase. Creșterea TA poate provoca accidente grave (edem pulmonar sau cerebral).

Cînd apar semnele de *edem pulmonar acut,* se va așeza bolnavul cu toracele mai ridicat și se va administra nitroglicerină (sublingual 2—3 tablete la 5—10 minute), oxigen pe mască, Furosemid 20—80 mg i.v., iar în cazuri grave se va practica și o sîngerare eficientă, digitalizare și administrarea de hipotensoare i.v.

În caz de *edem cerebral* cu complicații eclamptice se recomandă restricție severă de sare și apă, sîngerare 500 ml, precum și aplicarea unui tratament medicamentos constînd din diuretice (Furosemid, 200—400 mg i.v.), tranchilizante (Diazepam, 10—20 mg i.v.) sau Fenobarbital (100—400 mg i.m.), precum și hipotensoare (Raunervil, 2,5 mg i.m. sau i.v. repetat), sau altă medicație aplicabilă parenteral. Se mai recomandă glucoză hipertonică i.v., sulfat de magneziu, Dextran 10% i.v.

GLOMERULONEFRITELE ACUTE NESTREPTOCOCICE

Un sindrom nefritic acut, asemănător clinic cu GNA poststreptococică, poate surveni după numeroase alte infecții : bacteriene, virale sau parazitare.

GNA bacteriene nestreptococice sînt în general atipice din punct de vedere clinico-biologic, deseori fără HTA și edeme, evoluînd doar cu proteinurie și hematurie.

Pot apărea astfel de nefrite acute în infecții cu pneumococ, stafilococ, bacilul febrei tifoide, brucela, leptospire etc.

Toate aceste infecții pot produce o afectare renală de tip divers : fie GNA, fie nefrite interstițiale, fie (mai rar) leziuni supurative care pot duce la abces renal (de exemplu, în stafilococii sau pneumococii).

GNA secundare unei infecții pneumococice sînt declanșate probabil de un antigen pneumococic, recent evidențiat la nivelul glomerulilor.

GN proliferative difuze, uneori cu humps-uri, pot fi observate în cursul endocarditelor stafilococice, mai ales la toxicomani, la care s-a evidențiat chiar un antigen stafilococic la nivel glomerular.

În cursul febrei tifoide s-a descris o proliferare mezangială discretă și focală, asociată cu depozite granulare de IgM și C_3, fără să fie însoțită de anomalii urinare importante sau de scăderea complementului seric, antigenul fiind de asemenea prezent în glomeruli.

În leptospiroze, afectarea renală produce o nefrită tubulo-interstițială acută cu sindrom de IRA, în timp ce leziunile glomerulare sînt reduse.

GNA virale sînt de obicei forme clinice fruste : lipsesc de asemenea semnele de infecție streptococică în antecedente, iar titrul ASLO

este normal. Debutul GNA virale este brusc, cu hematurie microscopică, după un episod inițial de tip viral. Edemele și HTA lipsesc, evoluția este scurtă, iar prognosticul favorabil. Diverse virusuri pot avea potențial nefritogen : v. varicelei, v. vaccinal, v. citomegalic, v. ECHO, v. mononucleozei infecțioase, mixovirusul influenței, v. parotiditei, v. rujeolei, arbovirusul, v. hepatitei B. Dintre bolile virale asociate cu afectare glomerulară, cea mai bine studiată este hepatita B.

Confirmarea diagnosticului este dificilă. Principalele argumente sînt reprezentate de apariția GN în contextul bolii virale, reacțiile serologice pozitive, creșterea titrului de anticorpi antivirali. Rareori poate fi evidențiată prezența virusului în urină. În unele cazuri s-a dovedit prezența Ag virale la nivelul glomerulului (complexe virale Ag-Ac).

Histologic este vorba frecvent de GN focale și segmentare, sau de leziuni mixte (glomerulare și tubulo-interstițiale). IF poate evidenția depozite de IgG și C.

GNA parazitare pot apare în cursul unor boli parazitare de tipul *rickettsiozelor* (în *tifosul exantematic* în 90% din cazuri, iar în *febra munților stîncoși* în 50%), *malarie* (în special cu Plasmodium malariae), *toxoplasmoză* și *trichineloză*. GNA este relativ frecventă, evoluția variabilă (manifestă sau latentă), iar mecanismul de producere probabil imun prin complexe Ag-Ac.

GNA de natură alergo-imună sînt descrise în : *boala serului* după o injecție de ser heterolog, GNA *medicamentoase* după administrarea de aspirină, piramidon, chinină, sulfamide etc., GNA prin *intoxicații alimentare* — de exemplu după „fructe de mare" (scoici) și GNA prin dermatite alergice, cum ar fi de pildă „toxina de stejar".

GNA secundare unor boli generale nu au un caracter tipic și survin într-un context clinic care orientează spre boala generală respectivă. Pe lîngă semnele clinice și biologice ale GNA, se pot evidenția anomalii specifice sau caracteristice pentru boala respectivă. PBR poate aduce informații utile, uneori decisive pentru precizarea diagnosticului.

Se pot deosebi astfel GNA în : LED, PAN, purpura reumatoidă Schönlein-Henoch, endocardita infecțioasă, sindromul hemolitic uremic, sindromul Goodpasture, microangiopatia trombotică, crioglobulinemia mixtă esențială.

Un sindrom nefritic acut a mai fost observat și în sindromul Guillain-Barré-Strohl, ca și după iradiere și chimioterapie pentru tumori renale la copii.

GNA primitive reprezintă aproximativ 25% din totalul GNA. În stadiul actual al cunoștințelor nu poate fi evidențiată nici o etiologie. GNA primitive reprezintă un „grup de așteptare" la care este probabil că se va preciza, cel puțin în parte, cadrul etiologic.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL IX

Glomerulonefrita rapid progresivă

Glomerulonefrita rapid progresivă (GNRP) este un sindrom anatomoclinic grav, caracterizat prin prăbușirea rapidă și progresivă a funcției renale, asociată de obicei cu oligurie sau anurie și ducînd în cîteva zile, săptămîni sau luni la IR terminală sau definitivă. Substratul histologic este reprezentat de un proces inflamator glomerular acut cu proliferarea extensivă și exuberantă a celulelor epiteliale ale capsulei Bowmann, cu formare de semilune epiteliale.

SINONIME

GN subacută, GN „malignă", GN proliferativă extracapilară, GN cu semilune, GN proliferativă endo- și extracapilară, GNA anurică, GNA necrozantă.

ETIOLOGIA

GNRP se poate prezenta sub forme etiologice variate :

a) GNRP *primitivă* (idiopatică).

b) GNRP ca *formă a GNA* poststreptococică sau altor GNA post-infecțioase (de exemplu endocardita infecțioasă).

c) GNRP *secundară* unor boli generale sau sistemice, de cauză cunoscută sau necunoscută :

— boli de colagen : LED, sindromul Goodpasture, purpura anafilactoidă Schönlein-Henoch, granulomatoza Wegener, periarterita nodoasă, angeite alergice ;

— sindrom Behçet, crioglobulinemia mixtă.

d) GNRP *prin alte nefropatii glomerulare* primitive : NG membranoproliferativă și boala Berger (NG cu depozite mezangiale de IgA-IgG).

Scanned with OKEN Scanner

TABLOUL CLINICO-BIOLOGIC

GNRP forma idiopatică, apare de obicei la tineri (16—25 ani) sau la bolnavii de vîrstă medie (35—50 ani). După unii ar fi mai frecventă la bărbați.

În istoric nu există nici o cauză aparentă, deși aproximativ 50% din cazuri pot fi precedate de un episod infecțios al căilor respiratorii superioare, angină streptococică, stare gripală sau localizări infecțioase streptococice nazo-buco-faringiene, cutanate, pulmonare etc.

Debutul GNRP, în majoritatea cazurilor, este brutal, ca un „sindrom nefritic acut« deosebit de grav, și mai rareori este insidios. Tabloul clinic evoluează cu oligurie severă, ducînd în cîteva zile pînă la anurie, cu IR, hematurie micro- sau macroscopică însoțită de cilindrii hematici, proteinurie constantă (uneori peste 3 g/24 ore) sau SN (în 25—30% din cazuri). TA poate fi crescută la debut, dar de obicei nu există HTA importantă. Edemele periferice sînt de obicei moderate. Relativ frecvent apare edem pulmonar acut sau edem cerebral. Uneori apar semne generale, febră sau subfebrilități, slăbire, dureri abdominale, purpură, anemie, artralgii.

Semne umorale: retenția azotată este importantă și progresivă, fiind asociată cu alte anomalii umorale ale IR. VSH este crescută, deseori apare leucocitoză cu polinucleoză ; hipoprotidemie, alfa 2 și gamaglobuline crescute, ASLO uneori crescut (30%), dar lipsesc alte semne de etiologie streptococică. Complementul seric poate fi uneori scăzut (C_3), dar de obicei există valori normale ale CH_{50}, C_3 și C_{1q}. În rare cazuri pot fi evidențiați și anticorpi circulanți anti-MBG. Se pot evidenția uneori crioimunoglobuline (crioIg). Pot exista și tulburări ale hemostazei, cum ar fi : creșterea fibrinogenului, factorului VIII și trombocitelor, anemie hemolitică microangiopatică. Produșii de degradare ale fibrinei (PDF) sînt frecvent crescuți în urină și în ser. CrioIg și PDF în urină sînt în corelație cu gravitatea bolii.

Radiografia renală arată rinichi de volum normal sau crescut, cu sistem pielo-caliceal nemodificat, dar slab opacificat.

MORFOPATOLOGIE

Glomerulonefrita rapid progresivă se caracterizează, din punct de vedere histologic, prin prezența de leziuni glomerulare difuze predominant proliferativ-extracapilare cu formarea de semilune epiteliale în peste 50% din populația glomerulară.

Macroscopic, rinichii sînt măriți în volum, palizi, de consistență crescută, cu suprafața ușor neregulată și cu unele aderențe ale capsulei. Pe suprafața de secțiune corticala este îngroșată și palidă.

Microscopic, glomerulii sînt hipertrofiați, cu o hipercelularitate asemănătoare cu cea din GNA. Desenul lobular este accentuat, cu lărgirea spațiului mezangial și creșterea populației celulare mezangiale în zona

Scanned with OKEN Scanner

Fig. 9.1. Trombi de fibrină intracapilari. Col. Weigert.

centrală a lobulilor, cu infiltrat de polimorfonucleare în grade variabile. Apar necroze izolate ale anselor capilare glomerulare și tromboze intracapilare (fig. 9.1). Modificările spațiului capsular sînt marcate de proliferarea celulelor epiteliale ale capsulei, cu formarea de semilune epiteliale. Semilunele epiteliale sînt dispuse pe mai multe straturi și pot oblitera complet spațiul de filtrare (fig. 9.2, *a, b*). Celulele din semilune au un aspect asemănător fibroblaștilor, de formă ovală, cu nuclei bogați în cromatină, unele prezentînd o activitate mitotică. Printre semilune se pot găsi ocazional polimorfonucleare și filamente de fibrină. Hiperplazia celulelor capsulare este extinsă la un mare număr de glomeruli (peste 50% din populația glomerulară), constituind un aspect histologic caracteristic pentru diagnosticul de GNRP. Ocazional se pot întîlni celule gigante de corpi străini, dispuse mai ales în vecinătatea anselor capilare necrozate. Semilunele epiteliale se pot găsi și în alte NG, dar sînt în general mai mici și interesează un număr redus de glomeruli. S-a putut stabili un raport direct între numărul de glomeruli cu semilune epiteliale și severitatea manifestărilor clinice. Cu timpul sau chiar într-un stadiu precoce, semilunele epiteliale suferă un proces de organizare fibrocolagenă (semilune fibrozate), (fig. 9.3). Semilunele devin separate prin fibre de colagen, iar cu timpul sînt înlocuite prin benzi de colagen, în grosimea cărora se mai recunosc resturi de nuclei sau nuclei picnotici. Acest aspect trebuie deosebit de îngroșarea fibroasă a capsulei sau de fibroza periglomerulară din unele nefropatii. MB capsulară tinde să dispară, iar glomerulii își pierd delimitarea față de țesutul interstițial din jur. Cicatrizarea

Scanned with OKEN Scanner

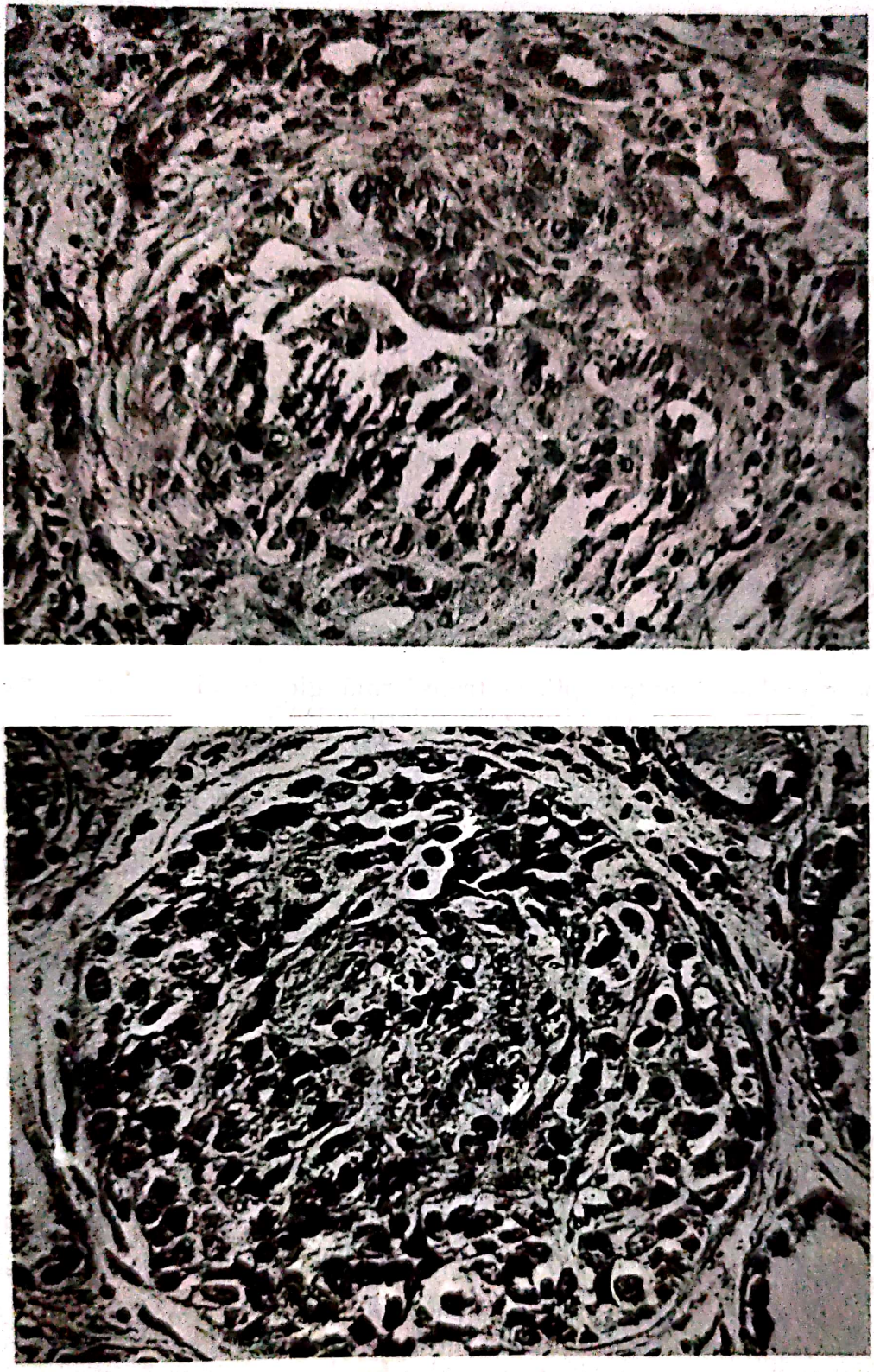


Fig. 9.2, *a*, *b*. Semilune epiteliale dispuse pe mai multe rînduri, cu obliterarea spațiului de filtrare.

Scanned with OKEN Scanner

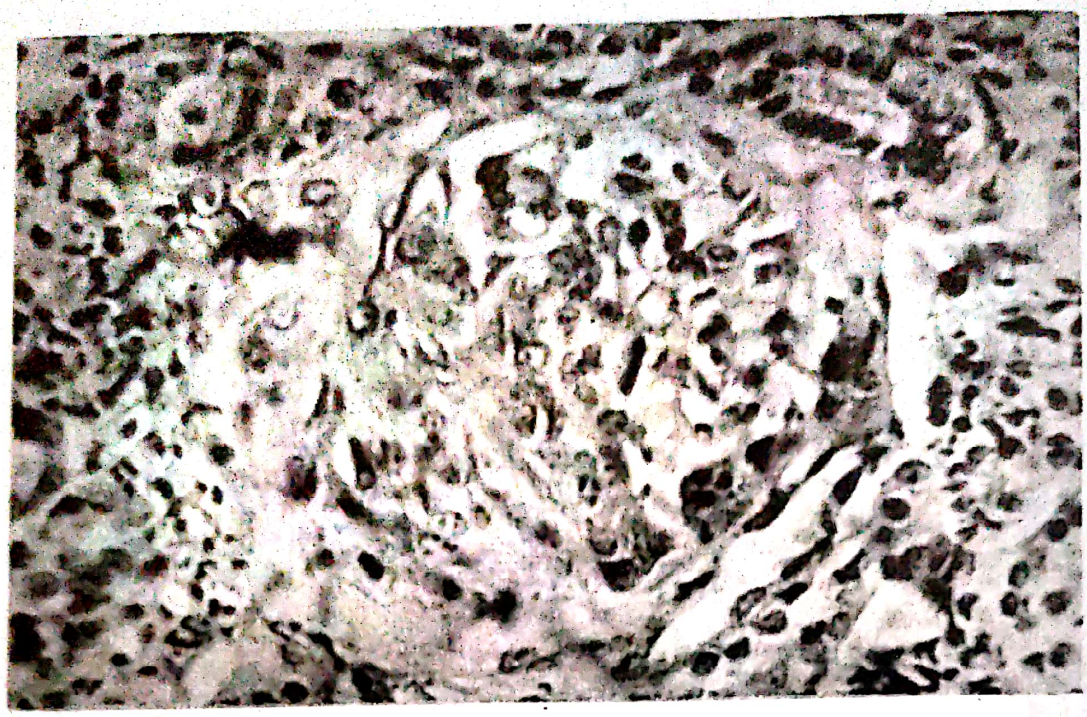


Fig. 9.3. Semilune fibrozate.

leziunilor endo- și extracapilare transformă glomerulii în mase sferice omogene, care se colorează difuz prin coloraţia PAS.

Patogeneza și histogeneza semilunelor epiteliale. Proliferarea epiteliului capsular este stimulată de exsudatul fibrinos din spațiul de filtrare. Necroza anselor capilare și defecte ale MB favorizează exsudarea fibrinei și posibil transferul de imunocomplexe în spațiul capsular. Formarea semilunelor epiteliale este precedată de tumefierea și proliferarea celulelor parietale ale capsulei. Hipertrofia celulelor epiteliale realizează o structură multistratificată, care umple spațiul de filtrare. Celulele iau o formă cuboidală, cu un conținut bogat în glicogen și sînt în strîns contact una cu alta. În anumite condiții (GNA, IRA de diferite cauze) se pot întîlni în spațiul capsular celule pseudoepiteliale, care mimează structura semilunelor epiteliale, oferind aspectul de „tubularizare“ și fiind considerate ca avînd o origine tubulară, în urma unui reflux intracapsular al nefrocitelor tubului proximal.

În IF se disting două tipuri de depozite : depozite liniare, corespunzătoare depunerii de anticorpi anti-MB și depozite granulare corespunzătoare depunerii de CIC. În ambele tipuri predomină IgG și C_3 și mult mai rar IgA și IgM. În aproape 70% din cazuri semilunele conțin fibrinogen și fibrină (fig. 9.4, *a, b*). Există și cazuri fără nici un fel de depuneri de Ig sau de fracții ale C.

În ME apar modificări glomerulare evidente de GN endotelio-mezangială. În GNRP cu depozite liniare sau granulare se recunosc îngroșări difuze sau segmentare ale MB și depozite focale și discrete în poziție subendotelială, mezangială și intramembranoasă. Depozitele subepiteliale și humps-urile sînt prezente într-un număr relativ redus de cazuri.

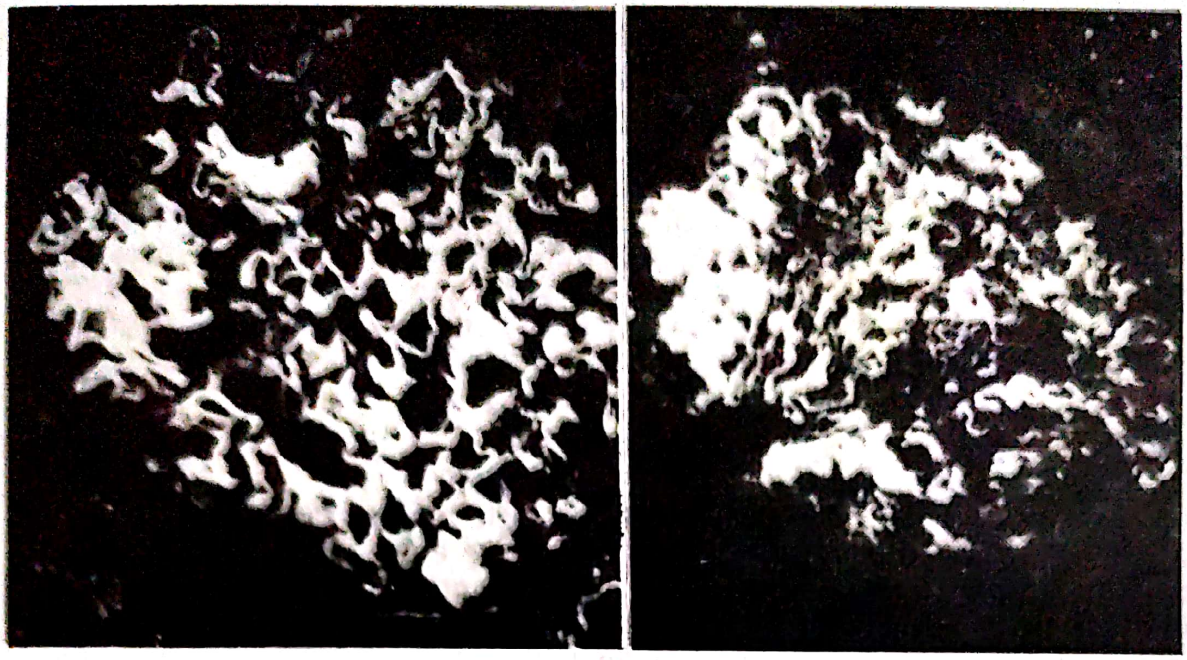


Fig. 9.4, *a*. Depozite liniare de IgG de-a lungul MB glomerulare (Black). Imunofluorescență.

Fig. 9.4. *b*. Depozite granulare de IgG de-a lungul MB glomerulare și în mezangiu (Black). Imunofluorescență.

Semilunele apar ca celule tumefiate ale capsulei parietale de 30 milimicroni în diametru, bogate în tonofibrile, glicogen și adesea fagolizozomi, sărace în organite. Printre aceste celule se recunosc podocite, monocite și depozite de fibrină. În stadiile mai avansate apar în spațiul capsular fibre de colagen și formațiuni adenomatoide, rezultate din confluența celulelor epiteliale capsulare proliferate.

Modificările tubulo-interstițiale și vasculare. Tubii prezintă diferite grade de atrofie, probabil ca urmare a ischemiei glomerulare. În epiteliul tubilor se găsesc picături hialine și focare de necroză, mai frecvent observate în segmentul proximal. În lumenul tubilor se evidențiază cilindrii hialini și ocazional infiltrat leucocitar. Interstițiul este sediul unui edem difuz și al unor focare de fibroză precoce cu infiltrate difuze limfoplasmocitare și granulocitare de intensitate variabilă.

Modificările arteriale și arteriolare sînt minime, cu îngroșări discrete ale intimei și inconstant necroze arteriale.

Evoluția și prognosticul leziunilor din GNRP. GNRP în care leziunile de glomerulită extracapilară cu semilune epiteliale interesează peste 50% din populația glomerulară au un prognostic rău. Rezoluția leziunilor extracapilare cu semilune este posibilă și se citează cazuri de reversibilitate completă chiar după 1—2 ani de evoluție. Prezența sau absența necrozelor capilare are o valoare prognostică semnificativă. Formele de boală cu imunocomplexe granulare și depozite protuberanțiale (care sugerează o etiologie postinfecțioasă) sînt de un prognostic mai bun decît cele cu imunodepozite liniare (tipul anti-MBG).

Scanned with OKEN Scanner

PATOGENEZA

Este variată. O depunere difuză liniară de IgG indică o patogenie imună de tip anti-MBG, care s-ar găsi aproximativ în 30% din GNRP. Depunerile difuze granulare de IgG indică o patogenie prin complexe imune care s-ar găsi în 50—57% din cazuri, mai ales în formele secundare ale GNRP : poststreptococică, LED, endocardită infecțioasă. Tipul cu depuneri rare și neregulate de Ig și depuneri intense de fibrină apare mai rar (25%) și mai ales în formele cu vasculită asociată.

Datele de IF și ME sugerează că GNRP nu este o entitate aparte și că are probabil mecanisme patogenice multiple.

EVOLUȚIE ȘI PROGNOSTIC

Evoluția este în general defavorabilă, prin distrucția definitivă și ireversibilă a rinichiului și se face de obicei spre exitus în cîteva săptămîni pînă la 3 luni. Moartea survine prin IR și complicații cardiace, cerebrale sau infecțioase. Prognosticul este mai bun în formele cu etiologie streptococică în care supraviețuirea este de 60%, în rest supraviețuirea fiind sub 10%. Se descriu însă și remisiuni mai mult sau mai puțin complete.

Perspectiva de refacere a funcției renale este foarte redusă dacă peste 70% din glomeruli prezintă proliferări extracapilare, și în special cînd semilunele sînt circumferențiale și neasociate cu proliferare endocapilară. Alte criterii defavorabile ca prognostic sînt : oliguria prelungită, lipsa indiciilor de etiologie streptococică sau de boală sistemică, precum și prezența fibrozei interstițiale avansate și obsolescenței glomerulare.

Prognosticul este relativ mai favorabil dacă sînt afectați doar 50—70% din glomeruli și în special dacă semilunele sînt focale și există un oarecare grad de proliferare endocapilară asociată.

Cînd semilunele apar doar în mai puțin de 50% din glomeruli, prognosticul este în general favorabil.

Aplicarea hemodializei a modificat evoluția : în privința prognosticului imediat, bolnavii supraviețuiesc fazei acute ; anuria durează săptămîni sau luni și se poate instala o diureză relativ satisfăcătoare. Prognosticul tardiv este însă imprevizibil, cu remisiuni prelungite și chiar „vindecare“ clinico-funcțională în aproximativ 35% din cazuri sau cu evoluție spre IRC în decurs de luni sau ani, cu sau fără HTA și semne de SN. Evoluția spre IRC terminală necesită instituirea HDC.

DIAGNOSTICUL POZITIV

Se pune pe baza confruntării datelor clinico-biologice cu cele histologice. Este important de precizat dacă boala și semnele de afectare renală sînt acute sau de apariție recentă, sau dacă nu există în trecut semne de NG. Examenul radiologic este util pentru a diferenția GNRP, în care rinichii sînt de volum normal sau mărit, de o IR apărută pe fondul unei NG cronice, în care rinichii sînt mici.

Scanned with OKEN Scanner

DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL

Se face cu afecțiunile renale care pot simula clinic un sindrom de GNRP :

1. *HTA esențială malignă* poate da un tablou de IR de tipul GNRP, după o perioadă oarecare de evoluție ; leziunile glomerulare sînt de tip ischemic, asociate cu leziuni vasculare foarte severe ale arteriolelor preglomerulare.

2. *Nefrita interstițială acută* survine deseori după un episod infecțios ; proteinuria este absentă sau discretă, iar evoluția de obicei favorabilă.

3. *IRA prin necroză tubulară acută* se caracterizează prin oligoanurie și IR, care survin în strînsă relație cu un context caracteristic (stare de șoc, intoxicație, tulburări hidro-electrolitice severe etc.) ; proteinuria este absentă sau discretă, edemele și HTA lipsesc.

4. *Tromboza acută a venei renale* apare într-un context clinic caracteristic, cu dureri lombare și hematurie, de obicei ca o complicație a amiloidozei renale sau altor nefropatii.

5. *Sindromul hemolitic uremic* survine mai ales la copii, debutează prin tulburări gastrointestinale și prezintă semne caracteristice : manifestări hemoragice, anemie hemolitică cu sau fără trombopenie, IR severă oligoanurică. Histologic este vorba de o GN proliferativă, GN necrozantă, necroză corticală bilaterală focală sau trombi fibrinoizi în capilarele glomerulare.

6. *Purpura trombotică trombocitopenică* (boala Moschowitz sau microangiopatia trombotică) survine rar și are un debut brusc, cu anemie, purpură trombopenică, semne neurologice (monoplegii, hemiplegii, paralizia nervilor cranieni), IRA și evoluție rapid fatală.

Histologic, leziunile sînt mai ales arteriale, apar ocluzii cu material fibrinoid subendotelial și tromboză fibrinoidă care obstruează vasele glomerulare și evoluează spre organizare fibroasă.

7. *Sclerodermia* prezintă semne cutanate, articulare și generale, precum și semne vasculare. PBR evidențiază leziuni variate de ischemie glomerulară, necroze segmentare glomerulare și leziuni arteriolare în „bulb de ceapă".

8. Diagnosticul diferențial cu *IRC* este relativ ușor cînd bolnavul a fost urmărit anterior pentru o NGC sau cînd există date asupra existenței HTA, diabetului, unor boli degenerative, sau a altor afecțiuni care pot da determinări glomerulare. Diagnosticul este mai dificil în caz de nefropatie toxică, nefropatie interstițială cronică fenacetinică sau nefropatie congenitală. Pledează pentru IRC volumul renal redus și eventual existența la PBR a unor leziuni cronice neclasificabile sau avansate.

DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL ETIOLOGIC

1. *GNRP primitivă* are anumite caractere distincte : absența antecedentelor de infecție faringiană, titrul ASLO normal, C seric normal, HTA rareori prezentă, lipsa de leziuni în alte organe, leziuni renale

caracterizate prin proliferare extracapilară și formare rapidă și masivă de semilune, iar în IF distribuție de obicei liniară de IgG și beta$_1$ — C globulină și evoluție spre exitus.

2. *GNRP poststreptococică* se caracterizează prin prezența în antecedente a unei infecții rinofaringiene, existența unei faze de latență, hematurie, proteinurie persistentă, HTA și edeme, creșterea titrului ASLO și scăderea C seric. PBR oferă date sugestive, arătînd prezența de leziuni proliferative extracapilare asociate cu proliferare endocapilară.

3. *Boli sistemice:*

a) *Sindromul Goodpasture* este caracterizat prin hemoptizii asociate cu sindrom nefritic acut și IR severă, precum și evidențierea anticorpilor anti-MBG. La radiografia pulmonară apar infiltrate perihilare hilifuge, iar în spută macrofage hemosiderinice. Histologic apar în glomeruli leziuni proliferative epiteliale focale și segmentare, apoi leziuni difuze, sclerozante, necroză fibrinoidă a anselor capilare și semilune epiteliale. În IF se observă fixare difuză liniară de complexe imune, iar în ser anticorpi anti-MBG.

b) *Endocardita infecțioasă* poate fi diferențiată prin prezența semnelor de afectare valvulară, asociate cu semne de septicemie (febră, hemoculturi pozitive, splenomegalie ș.a.).

c) În *PAN* apar semne generale (febră, leucocitoză, anemie, VSH accelerată), semne locale la nivelul unor organe (leziuni neurologice) și semne renale (proteinurie, hematurie și cilindrurie), iar histologic leziuni de necroză fibrinoidă a arteriolelor în tunica medie și infiltrat inflamator, pînă la obstrucția arteriolelor renale.

d) *Sindromul Schönlein-Henoch* evoluează cu erupție purpurică, dureri abdominale și articulare, iar histologic leziuni sugestive. În IF apar uneori depozite de fibrină și de IgA.

e) *LED* evoluează rareori spre sau cu GNRP. Clinic apare mai frecvent la femeile tinere, cu semne cutanate, articulare, musculare, neurologice, fenomenul LE pozitiv, anticorpi anti-ADN și antinucleari. Histologic se remarcă proliferare extracapilară mai puțin sistematizată și mai puțin întinsă decît în GNRP primitivă, asociată cu leziuni endocapilare și depozite fibrinoide.

f) *Crioimunoglobulinemia esențială.*

TRATAMENTUL GNRP

Urmărește două obiective principale : tratarea IR și terapia patogenică a nefropatiei.

a) *Tratamentul IR* va fi făcut prin metode simptomatice asociate cu aplicarea dializei, pe toată durata oligoanuriei (2—6 săptămîni) și ulterior. În caz de HTA și insuficiență cardiacă se va efectua ultrafiltrarea. Concomitent se impune restricție severă de lichide și se va încerca administrarea i.v. de Furosemid. Administrarea de hipotensoare și digitalice se face cu precauție.

Scanned with OKEN Scanner

b) *Tratamentul patogenic* urmăreşte în primul rînd încetinirea formării depozitelor de fibrină, prin administrarea de heparină şi substanţe antiagregante plachetare (dipiridamol, sulfinpirazon). Heparina administrată precoce, în doze suficiente şi pe timp prelungit, este indicată mai ales în formele intens exsudative şi poate duce uneori la dispariţia semnelor clinice şi biologice, precum şi la declanşarea diurezei. Ar putea de asemenea modifica şi aspectul histologic. Aplicarea ei se bazează pe proprietăţile antiinflamatorii, anticoagulante, fibrinolitice şi anticomplementare.

Corticoterapia şi antiinflamatoarele ar putea bloca activitatea leucocitară şi favorizează uneori reluarea diurezei.

Fibrinoliticele pot teoretic să „dizolve" depozitele de fibrină. S-au încercat urokinaza şi streptokinaza.

Imunosupresoarele au fost recomandate pentru a încetini proliferarea celulară (Clorambucil, Ciclofosfamidă sau Azathioprină).

Rezultatele acestor tratamente sînt în general puţin satisfăcătoare. Diversele droguri menţionate pot fi asociate între ele, dar trebuie ştiut că este vorba de o terapie agresivă, cu riscuri multiple. Doar în 10—15% din cazuri leziunile ar putea să fie stabilizate sau ameliorate; dar ameliorarea poate fi uneori şi spontană.

Deoarece bolile care duc la GNRP au o evoluţie rapidă, drogurile recomandate ar trebui aplicate cît mai precoce, înainte ca leziunile glomerulare să devină extensive şi ireversibile, dar în faze iniţiale ale bolii o astfel de decizie este greu de stabilit.

Scanned with OKEN Scanner

Nefropatiile glomerulare cronice

Nefropatiile glomerulare cronice (NGC) reprezintă un grup de afecțiuni glomerulare cu evoluție prelungită, asociate de obicei cu distrugerea progresivă a nefronilor, ducînd în majoritatea cazurilor la IRC terminală.

Deși clinic și evolutiv NGC sînt în mare parte asemănătoare, realizînd tabloul unui *sindrom nefritic cronic,* din punct de vedere etiologic și morfopatologic sînt însă extrem de variate.

Frecvența generală în diverse statistici este de aproximativ 1% din totalul cazurilor necropsiate. Dintre diversele afecțiuni renale, NGC sînt totuși foarte frecvente, fiind cauza principală a IRC terminală, care ajunge în proporție de peste 50% la hemodializă și/sau transplantare renală.

În privința repartiției pe sexe, NGC apare de două ori mai frecvent la bărbat decît la femeie, vîrsta cea mai afectată fiind între 10 și 40 ani.

CLASIFICAREA ETIOLOGICĂ

Cuprinde următoarele forme :

1. *GNC poststreptocică* este consecința GNA care s-a cronicizat și reprezintă ca frecvență cel mult 15—20% din totalul NGC.

2. *NGC secundare unor boli generale sau sistemice,* denumite și *NGC specifice.* Ele survin în cadrul unor boli, cum ar fi diabetul zaharat (glomeruloscleroza diabetică), boala amiloidă (amiloidoza renală), boli de colagen : LED, PAN, sclerodermie, purpura trombocitopenică Schönlein-Henoch, sindromul Goodpasture, microangiopatia trombotică, malaria etc.

3. *NGC toxice* apar după intoxicații cu metale grele sau medicamente. Sînt mai rar întîlnite în practică.

4. *NGC primitive* (aparent primitive sau *idiopatice*) reprezintă grupul nefropatiilor cronice care nu sînt asociate cu nici o boală sau entitate anatomo-clinică recunoscută, prezintă histopatologic alterații re-

Scanned with OKEN Scanner

nale diverse, fără specificitate etiologică şi fără să existe leziuni caracteristice în alte organe. Ca frecvenţă, NGC primitive reprezintă grupul cel mai mare de NGC, estimat la aproximativ 75% din totalul acestora.

TABLOUL CLINICO-BIOLOGIC

Indiferent de etiologie, NGC realizează în general un tablou clinico-biologic foarte asemănător, încadrat sub denumirea de „sindrom nefritic cronic".

a) În numeroase cazuri *debutul* nu este precizat, iar o perioadă îndelungată din evoluţia lor pot fi asimptomatice clinic şi biologic.

b) *În stadiul precoce* există deseori o fază latentă, singurele manifestări fiind unele anomalii minore ale sedimentului urinar, îndeosebi hematuria, la care se adaugă în mod inconstant leucocituria şi cilindruria. Alteori, în stadiul latent, NGC se manifestă prin proteinurie de intensitate moderată, cu sau fără hematurie asociată, de obicei discretă. În alte cazuri se găseşte numai o diminuare moderată a funcţiei renale, obiectivată prin explorarea funcţională renală. Durata stadiului de latenţă este variabilă, de la cîţiva ani pînă la aproximativ 30 ani (BELL), fiind în medie de 15 ani (MURPHY).

c) *Stadiul manifest.* În cursul evoluţiei NGC apare mai devreme sau mai tîrziu un stadiu manifest, caracterizat printr-o simptomatologie mai bogată şi prin accentuarea deficitului funcţional renal. Manifestările clinice principale sînt reprezentate de HTA şi/sau SN.

Astfel, tabloul clinic poate fi dominat de prezenţa *sindromului hipertensiv,* HTA fiind extrem de frecventă în NGC, mai ales în stadiile avansate. Aspectul HTA este în general asemănător cu al HTA esenţiale, poate fi oscilantă sau labilă şi se poate însoţi de semne cerebrale, angiospasme şi alteraţii ale FO cu leziuni vasculare şi retiniene. Se întîlnesc frecvent manifestări cardiace (cardiopatie hipertensivă, insuficienţă ventriculară stîngă sau insuficienţă cardiacă congestivă). Hipertensiunea arterială este însoţită aproape întotdeauna, în mod caracteristic, de semne de afectare renală : proteinurie, anomalii ale sedimentului urinar şi scăderea FG.

La alţi bolnavi, stadiul manifest este dominat de prezenţa *sindromului nefrotic,* care este de obicei de tip impur, fiind asociat cu hematurie, deficit al funcţiei renale şi deseori cu HTA. Manifestările principale, HTA şi/sau SN, pot evolua variabil : valorile tensionale pot diminua în stadiul uremic sau dimpotrivă pot creşte, mai rar chiar pînă la forma malignă, iar SN poate prezenta uneori „remisiuni" incomplete sau parţiale.

Radiologic, în stadiul iniţial nu apar modificări caracteristice, iar ulterior se constată o reducere simetrică a volumului celor doi rinichi, avînd contur extern regulat şi lipsind modificările pielocaliceale.

d) *Stadiul avansat* este dominat de alterarea progresivă a funcţiei renale, caracterizată în primul rînd prin scăderea treptată a FG, la care se asociază şi alterările funcţiei tubulare.

La aceşti bolnavi se instalează în mod progresiv numeroase tulburări biochimice şi metabolice caracteristice sindromului de IRC, care evolu-

Scanned with OKEN Scanner

ează ulterior spre tabloul de uremie. Odată cu constatarea anomaliilor definitive ale funcției renale, evoluția spre IR terminală este previzibilă și destul de rapidă, de obicei în aproximativ 8 pînă la 12 luni. Dacă deficitul funcției renale este foarte marcat, cum ar fi, de exemplu, la o FG sub 10 ml/minut, este de așteptat ca în jur de 50% dintre bolnavi să ajungă la exitus în decurs de 5—6 luni.

Evoluția NGC nu urmează întotdeauna schema descrisă, fiind influențată de diverși factori, care pot duce la pusee de acutizare sau exacerbare a bolii sau la agravarea tabloului clinico-biologic și precipitarea evoluției spre IRC terminală.

Puseele de acutizare survin la 20% dintre bolnavi în urma unor infecții, mai frecvent ale căilor respiratorii superioare, dar fără intervalul liber caracteristic debutului GNA poststreptococice.

Un astfel de puseu de acutizare se caracterizează prin apariția sau accentuarea edemelor, agravarea proteinuriei sau creșterea bruscă a hematuriei, scăderea suplimentară a funcției renale, creșterea TA sau agravarea unei HTA preexistente. În general, puseele de acutizare se rezolvă în mod spontan fără să persiste o alterare mai marcată a stării generale sau a funcției renale decît înaintea apariției lor. Există însă și posibilitatea ca astfel de pusee să fie urmate de o alterare marcată și o deteriorare progresivă a funcției renale.

Factorii de agravare care pot precipita apariția IRC terminale sînt numeroși : gravitatea HTA și modul în care aceasta răspunde la tratamentul medicamentos, apariția insuficienței cardiace, infecții intercurente și în special asocierea unei pielonefrite supraadăugate (cu sau fără obstrucție urinară), vaccinări, graviditatea, depleția de sodiu, stări de deshidratare, administrarea de medicamente nefrotoxice, hiperparatiroidismul sau alte tulburări metabolice, intervenții chirurgicale, traumatisme importante, hemoragii severe (în special digestive), hipokaliemia, acidoza etc.

TABLOUL MORFOPATOLOGIC AL NGC

Este foarte variat. Nu se poate face o descriere unitară, deoarece, pe de o parte, lipsesc date asupra stadiilor incipiente, pentru că la bolnavii asimptomatici sau în fază de latență s-a practicat rar PBR, iar pe de altă parte, în stadiile avansate, odată cu instalarea atrofiei renale și uremiei, modificările morfologice devin cu totul necaracteristice. În plus, tabloul histologic este deseori modificat prin asocierea leziunilor vasculare (consecința HTA severe), ca și a leziunilor pielonefritice (complicație frecventă a NGC).

Macroscopic, rinichii sînt micșorați în volum printr-o atrofie simetrică a parenchimului și subțierea corticalei, iar suprafața este mai mult sau mai puțin granulară.

Din punct de vedere microscopic apar diverse modificări glomerulare care permit recunoașterea bolii de bază numai în stadii mai puțin avansate. Aceste leziuni sînt descrise la capitolele respective.

Scanned with OKEN Scanner

DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL AL NGC

În majoritatea cazurilor, diagnosticul diferențial al NGC poate prezenta mari dificultăți, atît în stadiul asimptomatic sau latent, cît și în stadiul avansat sau terminal.

NGC trebuie deosebite, pe de o parte, de alte nefropatii glomerulare acute sau subacute, iar pe de altă parte, de nefropatii vasculare sau tubulo-interstițiale.

Diagnosticul diferențial cu celelalte nefropatii glomerulare va fi prezentat la capitolele respective.

A. *Diagnosticul diferențial cu nefropatiile vasculare*

Diagnosticul nefroangiosclerozei benigne se pune pe baza istoricului bolnavului care prezintă HTA de lungă durată în antecedente, precedînd semnele de afectare renală și pe prezența eventuală a unui factor genetic hipertensiv care pledează într-o oarecare măsură pentru o HTA esențială. De asemenea, pe baza semnelor de afectare vasculară, care sînt mai importante decît cele renale și sînt reprezentate de hipertrofia ventriculară stîngă sau cardiacă globală, semnele de ateroscleroză generalizată, prezența accidentelor vasculare cerebrale sau alterațiilor FO.

În nefroangioscleroza benignă, semnele urinare sînt în general reduse : proteinuria lipsește sau este prezentă doar în urme (proteinuria mai importantă apare doar în HTA malignă), iar hematuria este rareori prezentă. Probele funcționale renale arată existența unei FG păstrată mult timp în limitele normale, în timp ce probele tubulare (C_{PAH}, Tm_{PAH}) sînt alterate. Semnele de IR apar mai lent și sînt de regulă mai discrete. Radiologic, rinichii sînt mai puțin micșorați în volum decît în NGC. Uneori pot apare la urografie deformații renale de tip cicatricial, sugestive pentru existența unor infarcte la acest nivel, survenite în antecedente. În privința aspectului histopatologic, biopsia renală poate fi utilă în multe cazuri, pentru a preciza natura glomerulară sau vasculară a nefropatiei.

În cazul *nefroangiosclerozei maligne* pot fi utilizate aceleași argumente, dar dificultatea diagnostică este mai mare, dată fiind afectarea renală mai severă ; proteinuria este întotdeauna prezentă și poate fi importantă, există hematurie, leucociturie și cilindrurie moderate, iar uneori poate apare hematurie macroscopică. Semnele de IR survin mai rapid decît în nefroangioscleroza benignă. Datele obținute din istoricul pacientului, în sensul existenței unui sindrom nefritic acut sau cronic în antecedente, pledează pentru diagnosticul de NGC.

B. *Diagnosticul diferențial cu nefropatiile tubulo-interstițiale cronice*

În primul rînd se impune diagnosticul diferențial cu *pielonefrita* cronică (PNC). Pentru diagnosticul de PNC pledează existența în antecedentele bolnavilor a unor afecțiuni urologice, cistite sau pielocistite. Pot fi

prezente semne generale de infecție (febră sau subfebrilități, astenie, paloare), semne urinare (disurie, polakiurie, eventual sensibilitate vezicală și ureterală), semne „renale" (lombalgii, sensibilitate lombară, uneori rinichi palpabili și dureroși), iar edemele lipsesc.

Biologic, proteinuria apare rareori, este intermitentă și redusă (sub 1,5 g/24 ore), leucocituria deseori peste 6 000/min., sînt prezenți cilindrii leucocitari și granuloși. Hematuria este rar întîlnită și nu este asociată cu proteinurie sau cu cilindrii hematici. Bacteriuria este semnificativă. Alterarea funcțională renală arată inițial un deficit mai marcat al funcțiilor tubulare decît al FG, fiind manifestat prin hipostenurie, scăderea eliminării PSP, scăderea C_{PAH}, în timp ce C_{Cr} este doar ușor scăzut sau normal. Există posibilitatea apariției unor tulburări tubulare particulare care survin foarte rar în NGC, cum ar fi acidoza hipercloremică și pierderea de sodiu și/sau potasiu.

Modificările radiologice caracteristice constau într-o „asimetrie renală" morfologică și funcțională cu rinichi micșorați în volum, inegali, cu contur extern neregulat, alterații pielocaliceale, eventuale obstacole (litiază), malformații, reflux vezico-ureteral. Trebuie însă ținut seama și de posibilitatea asocierii PNC cu o GNC sau altă NGC, în special în stadiile avansate ale NGC. Pentru NGC pledează, în cazul în care există PNC asociată, predominarea numerică a hematiilor asupra leucocitelor în sedimentul urinar, în timp ce pentru PNC pledează predominarea leucocituriei.

Diagnosticul diferențial cu *boala polichistică a rinichilor* se pune pe baza antecedentelor familiale semnificative (existența diagnosticului precizat sau de suspiciune de polichistoză renală și la alți membri din familie sau cazuri de deces prin IR la rude apropiate).

Clinic există semne de nefropatie cronică asociată unor semne de infecție urinară, hematurie, eventual macroscopică, cu sau fără colici renale prin cheaguri, uneori cu HTA. La palpare, rinichii sînt măriți în volum bilateral, boselați, deși uneori se poate palpa doar unilateral. Radiologic, rinichii sînt mari, prezintă un contur neregulat, iar urografia arată dezorganizarea sistemului caliceal. Examenul arteriografic precizează diagnosticul de certitudine.

C. Diagnosticul diferențial al unei NGC oligosimptomatice cu *proteinuria permanentă izolată*. Proteinuria este moderată (1—2 g/24 ore), de tip selectiv, fără asociere cu alte semne de afectare renală sau uropatică, fără antecedente nefrologice, cu funcție renală și TA în limite normale. Prognosticul este favorabil. Dacă nu durează de prea multă vreme, proteinuria poate dispare după asanarea unui focar de infecție. Pentru diagnosticul diferențial cu NGC este necesară urmărirea evoluției bolnavului pentru eventuala depistare a altor semne : HTA, hematurie, scăderea funcției renale. Efectuarea PBR arată un tablou histologic de aspect normal, iar în caz de NGC diverse leziuni glomerulare.

Scanned with OKEN Scanner

GLOMERULONEFRITA CRONICĂ POSTSTREPTOCOCICĂ

Este consecința unei GNA poststreptococice, care nu s-a vindecat în stadiul acut. Trecerea spre cronicitate se face uneori progresiv, fără nici o remisiune, ajungînd la IRC terminală în aproximativ 1—2 ani. Alteori se face în mod lent, după ameliorarea fazei acute și trecerea printr-un stadiu latent. Ulterior apare stadiul manifest, caracterizat prin deficit funcțional renal, HTA și/sau SN.

Datele de laborator nu arată modificări caracteristice. Proteinuria este practic constantă, de intensitate variabilă, de tip neselectiv și poate diminua în fazele avansate prin obliterarea glomerulilor. Hematuria este de asemenea un semn cardinal, se intensifică în puseele de acutizare și poate diminua sau dispare în caz de stabilizare. Leucocituria este frecventă, uneori fiind mai intensă prin infecție pielonefritică asociată. Pot apare de asemenea cilindrii hematici, hialini și granuloși.

VSH este normală sau crescută, ultima eventualitate întîlnindu-se în cazul existenței SN, în faza avansată de decompensare, precum și în prezența unei PNC active sau a unor complicații. Anemia este importantă în stadiile avansate. Leucocitoza este relativ frecventă chiar în lipsa unor infecții asociate, mai ales în stadiile avansate. Substanțele azotate sînt mult timp în limite normale, apoi au tendință de creștere pe măsura progresiunii IR. Complementul seric este variabil (normal sau scăzut).

FORME CLINICE

Se pot descrie mai multe forme clinice, în raport cu manifestarea clinică dominantă : latentă sau staționară ; hipertensivă ; nefrotică ; mixtă (nefrotică și hipertensivă).

EVOLUȚIA

Este uneori relativ rapidă, ducînd în 6—24 luni la deces. De obicei este însă lentă, cu un stadiu latent de cîțiva ani și pusee de acutizare și remisiune, timp în care se pot eventual instala HTA sau SN. Uneori există tendința de „stabilizare“ sau chiar posibilitatea de „vindecare“, dar PBR arată persistența leziunilor.

PROGNOSTICUL

Este în general rezervat, aproximativ 50% din bolnavi decedînd în primii 10 ani de evoluție, iar restul supraviețuiesc pe o durată variabilă, chiar 30—40 de ani de la debutul NGC. Prognosticul depinde de :

Scanned with OKEN Scanner

a) *forma clinică*. Forma cu HTA moderată are un prognostic relativ mai bun. În cazul prezenței unei HTA severe există riscul evoluției rapide spre IRC sau al unor complicații cardiovasculare. Dacă HTA este de tip malign, stadiul terminal al IRC se instalează rapid. Forma nefrotică are un prognostic mai rezervat. Forma oligosimptomatică, fără HTA și fără SN are un prognostic relativ favorabil.

b) *substratul histopatologic*. Formele cu proliferare endo- și extracapilară sau cele extracapilare „pure" au un prognostic mai rezervat.

c) *prezența factorilor de agravare* menționați (pag. 122).

Mecanisme și factori care duc la instalarea GNC poststreptococice

Mecanismul principal care duce la dezvoltarea GNC poststreptococice este inițial același cu cel din GNA poststreptococice : mecanism imun, prin complexe imune circulante. Nu există însă date sigure dacă reacția inflamatorie inițială, care caracterizează GN proliferativă, evoluează mai departe în mod activ sau dacă, după aceasta, se declanșează o nouă serie de procese de natură imună sau de natură vasculară.

Între factorii care pot contribui la cronicizarea unei glomerulonefrite au fost discutați : natura, gravitatea și persistența infecției streptococice ; gradul de intensitate al răspunsului organismului prin producere de anticorpi ; rolul atacurilor repetate de acutizare ; gravitatea și tipul leziunilor glomerulare din stadiul acut ; capacitatea de regenerare a parenchimului renal ; suprasolicitarea funcțională a rinichiului bolnav, legată de eforturi fizice, frig, alimentație, intervenții chirurgicale, sarcină, vaccinări ; HTA persistentă, infecția pielonefritică asociată etc.

NEFROPATIILE GLOMERULARE CRONICE PRIMITIVE

Acest grup de NGC sînt caracterizate prin faptul că : nu pot fi încadrate în nici o entitate etiologică ; toate investigațiile etiologice sînt negative ; nu se găsesc leziuni caracteristice în alte organe ; la nivelul glomerulilor se găsesc leziuni diverse, dar nespecifice, în sensul că nu permit o concluzie etiologică.

În ceea ce privește natura probabilă a acestor nefropatii denumite „primitive", există o serie de date care pledează pentru considerarea semnelor de afectare glomerulară ca manifestări principale ale unor boli cu caracter general, argumentul principal fiind recidiva NG cu același tip histopatologic după transplantarea renală.

Cercetări recente arată că între cauzele posibile ale NGC trebuie acordată o atenție deosebită factorilor toxici (solvenți organici, hidrocarburi aromatice, substanțe toxice volatile etc.). De asemenea, și alți factori pot fi incriminați drept cauză a unor NGC primitive : metabolici, infecțioși (virusuri cu acțiune lentă), imunologici etc.

Scanned with OKEN Scanner

PATOGENEZA NGC PRIMITIVE

În majoritatea cazurilor se acceptă rolul unui mecanism imun, care ar induce leziunile la nivel glomerular, fie prin anticorpi antimembrană bazală glomerulară, fie prin complexe imune circulante. Aceste mecanisme nu pot fi însă evidențiate în toate cazurile.

CLASIFICAREA NGC PRIMITIVE

Se admite drept criteriu principal de clasificare cel histopatologic, a cărui utilitate s-a dovedit a fi esențială în stabilirea diagnosticului, aprecierea evoluției, prognosticului și a indicațiilor terapeutice.

Deoarece aceste tipuri histologice au în mare parte și o corespondență clinică, ele pot fi considerate, în același timp, drept forme anatomo-clinice :

— NG cu leziuni minime ;
— NG focale (proliferative sau sclerozante) ;
— NG extramembranoase ;
— NG proliferative difuze (exsudative, endocapilare, extracapilare, endo- și extracapilare, membrano-proliferative și lobulare) ;
— NG cu depozite mezangiale de IgA și IgG ;
— NG cu leziuni neclasificabile.

TABLOUL CLINICO-BIOLOGIC AL NGC PRIMITIVE

NGC nu prezintă un tablou clinico-biologic unitar și nici caracteristic. O NGC poate fi decelată uneori doar prin prezența proteinuriei și/sau hematuriei, alteori prin HTA sau SN sau doar prin semne de IR.

Investigațiile paraclinice și umorale nu aduc date caracteristice, dar sînt indispensabile în vederea diagnosticului diferențial cu alte nefropatii, în special cu NG secundare. În plus, aceste investigații sînt necesare pentru a preciza forma clinică, precum și stadiul evolutiv și funcțional.

Diagnosticul de certitudine nu poate fi stabilit decît pe baza biopsiei renale, cu examinarea fragmentului de țesut renal în MO, ME și IF.

NEFROPATIILE GLOMERULARE CRONICE CU LEZIUNI MINIME

FRECVENȚA

Reprezintă majoritatea NG survenind la copii și aproximativ 20—25% din NG la adulți. Boala este din ce în ce mai rară cu cît pacientul avansează în vîrstă.

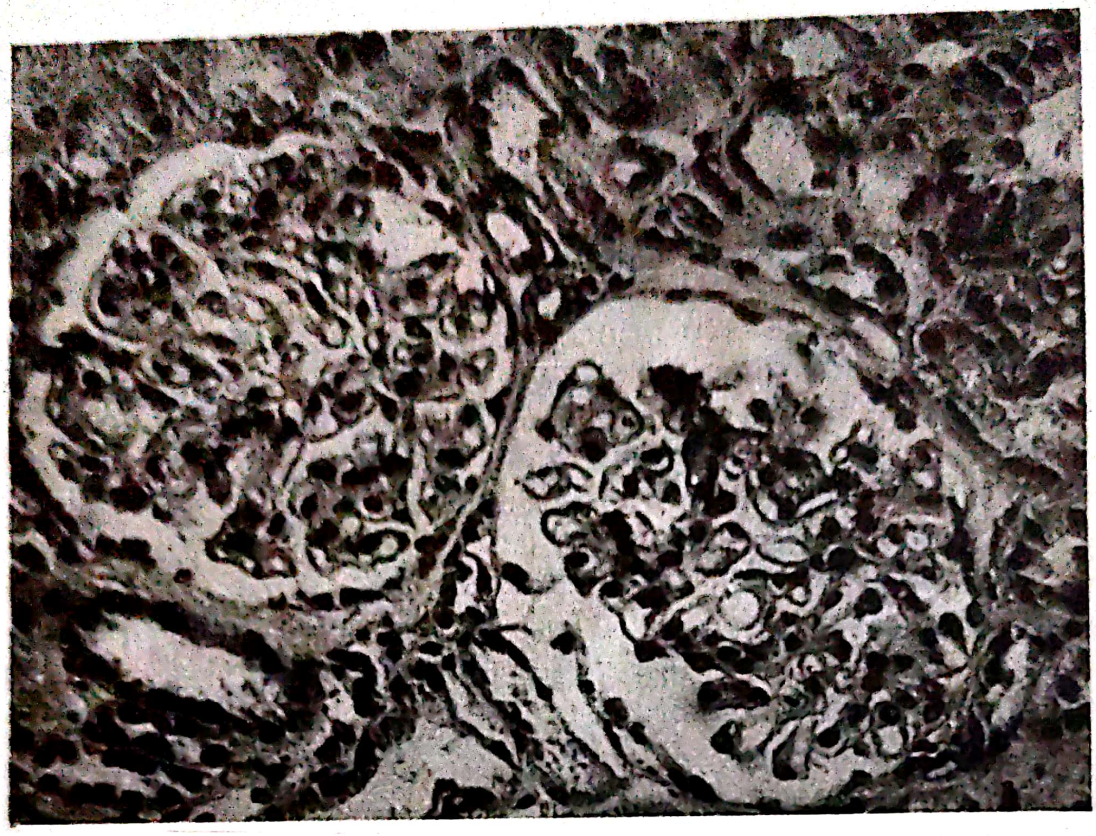


Fig. 10.1, *a*, *b*. Discretă îngroșare a anselor capilare cu normocelularitate.

Scanned with OKEN Scanner

Fig. 10.1, c. Membrane bazale de grosime normală. Col. Impregnare argentică.

MORFOPATOLOGIE

NGC cu leziuni minime a fost descrisă sub diferite denumiri : glomerulonefrita cu glomeruli optic normali, boala proceselor podocitare, nefroza lipoidică pură. Conceptul clasic de nefroză lipoidică pură se referă la infiltrarea lipidică a epiteliului tubular cu prezența de corpi grași în urină. Leziunile renale au fost considerate ca expresia unor tulburări ale metabolismului lipidic. PBR a dus la reconsiderarea acestei concepții, demonstrînd predominarea glomerulară a leziunilor. În MO, glomerulii sînt de aspect normal sau cu modificări glomerulare minime. Ghemul capilar prezintă o discretă îngroșare a anselor capilare, cu o normocelularitate (fig. 10.1, *a, b, c*). Celulele mezangiale pot prezenta proliferări insulare discrete cu o creștere a matricei.

Investigațiile în IF sînt negative, și doar în unele cazuri s-au pus în evidență IgG, IgM și C_3, cu o distribuție focală și segmentară.

În ME, un aspect caracteristic îl constituie fuziunea sau coalescența completă sau foarte extinsă a proceselor podocitare, cu formarea unei lame citoplasmatice continue care acoperă MB (fig. 10.2). Celulele podocitare conțin un număr crescut de vacuole (prin acumularea de lipide și proteine), de ribozomi și tumefierea mitocondriilor. Uneori se remarcă mici mase de material osmiofil pe suprafața podocitelor. Modificările pro-

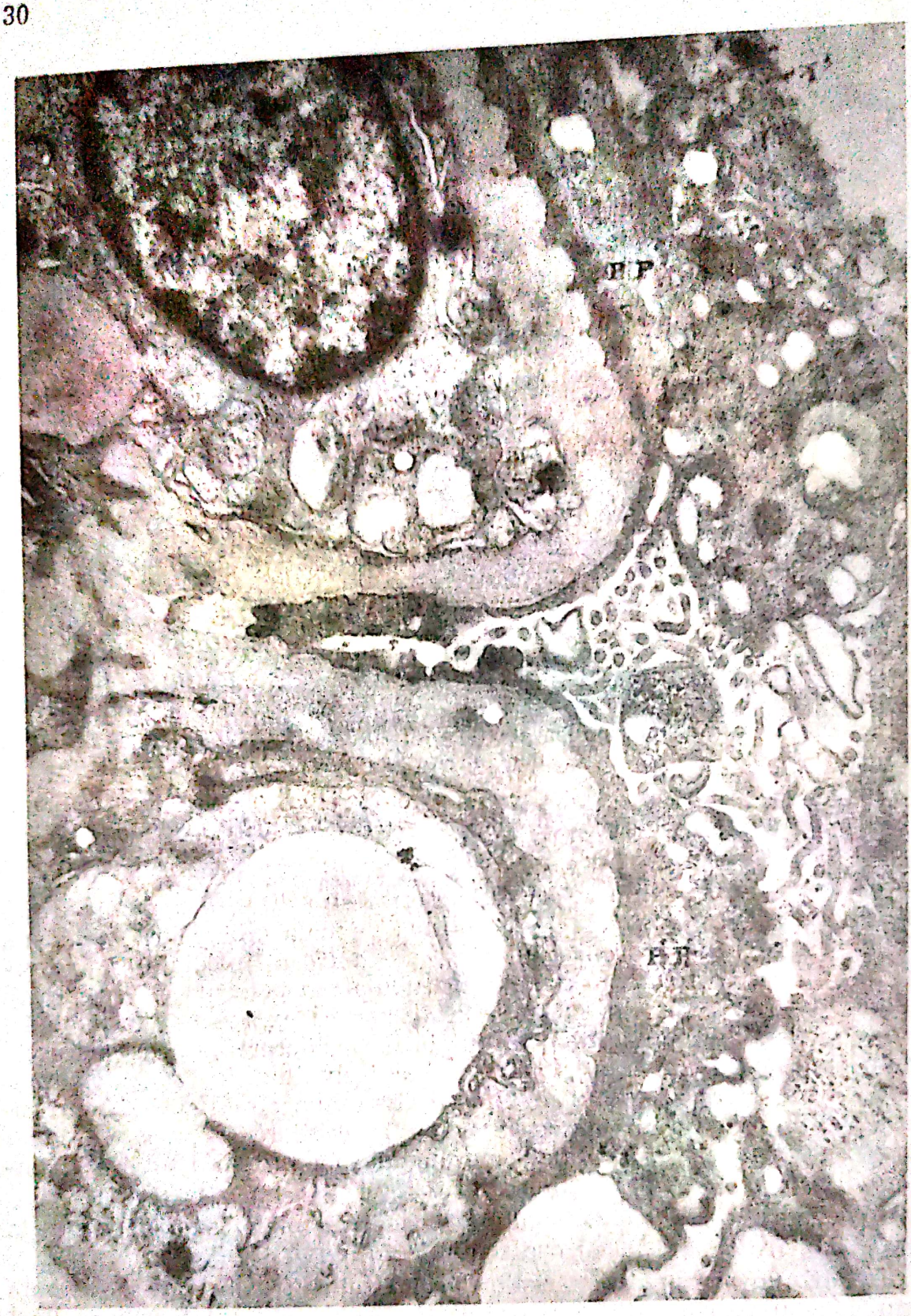


Fig. 10.2. Fuziunea accentuată a proceselor podocitare (PP), ME×10 000.

Scanned with OKEN Scanner

ceselor podocitare sînt prezente numai în perioada activă a bolii. Semnificaţia exactă a fuziunii proceselor podocitare nu este clară. Alterarea permeabilităţii capilare şi proteinuria par să preceadă şi să iniţieze modificările epiteliale. Obliterarea proceselor podocitare s-ar produce prin tumefierea citoplasmei podocitelor şi nu prin fuziune. Proliferarea celulară este absentă sau restrînsă la un mic număr de celule mezangiale în exces. MB capilară este de grosime normală. Au fost semnalate de unii autori depozite fine subendoteliale, considerate drept complexe antigen-anticorp. Celulele endoteliale sînt uşor tumefiate, prezentînd o distrofie hidropică vacuolară. Tubii conţin în segmentele proximale vacuole fine, pline cu grăsimi birefrigente şi picături hialine. Cu timpul, infiltrarea lipidică tinde să dispară din epiteliul tubular. În stadiile precoce interstiţiul este sediul unui edem cu un discret infiltrat limfo-plasmocitar.

TABLOUL CLINIC

NGC cu leziuni minime se pot prezenta sub următoarele forme : a) *latentă,* asimptomatică ; b) cu *proteinurie* permanentă, moderată (1—2 g/24 ore), cu caracter selectiv şi rareori asociată cu hematurie ; c) cu *sindrom nefrotic,* manifestarea clinică cea mai frecventă, prezentă în aproximativ 50% din cazuri ; d) cu *manifestări asociate* de tip alergic (coriza, astm bronşic, urticarie, eczemă etc. În ceea ce priveşte forma cu SN se apreciază (CAMERON, HABIB, GLASSOCK) că aproximativ 75—80% din toate SN primitive la copil sînt produse prin NG cu leziuni minime. La adult însă, numai 10—15% din SN primitive par să fie datorate NG cu leziuni minime.

Forma cu SN apare mai ales la copii şi tineri şi poate fi uneori precedată de factori declanşanţi nespecifici. Debutul SN este de obicei brusc, edemele sînt importante, proteinuria masivă, dar selectivă, iar tulburările protido-lipidice (hipoprotidemie, hipoalbuminemie, hiper-alfa 2-globulinemie, hipercolesterolemie, hiperlipemie şi lipurie) sînt marcate, ceea ce a dus la încadrarea acestei forme în „nefroza lipoidică". SN este de tip pur, fără hematurie, HTA sau IR.

MANIFESTĂRILE BIOLOGICE

Imunoglobulinele serice prezintă de obicei un anumit profil : scăderea netă a IgG, mai ales în perioadele de activitate ; IgA uşor scăzut ; IgM crescut ; IgE frecvent crescut.

În privinţa complementului seric, fracţiunile C_3 şi C_4 sînt normale, în timp ce C_{1q} este normală sau scăzută, iar activitatea complementului hemolitic (CH_{50}) poate fi uşor scăzută.

Uneori sînt prezente tulburări de coagulare, care pot duce la tromboze şi care constau în : creşterea fibrinogenului, a factorilor V şi VIII, proteinelor din grupul protrombinei, trombocitoză, precum şi scăderea

Scanned with OKEN Scanner

activității fibrinolitice. Pot surveni diverse complicații trombo-embolice, îndeosebi în cursul tratamentului formelor cu SN, în timp ce tromboza venei renale apare rareori.

PROGNOSTICUL

Este în general bun, SN avînd tendința la remisiune spontană sau terapeutică.

DIAGNOSTICUL ETIOLOGIC

a) În marea majoritate a cazurilor de NG cu leziuni minime, nu se decelează nici o cauză, fiind încadrată în rîndul NG primitive.

b) În unele cazuri, ea apare ca o NG paraneoplazică, însoțind uneori o boală Hodgkin. Evoluția NG este paralelă cu aceea a bolii Hodgkin și prezintă remisiuni sub chimioterapie sau recăderi ale SN în cazul unor pusee de activitate ale bolii Hodgkin. Legătura dintre cele două afecțiuni pare să țină de limfocitele T. În cursul bolii Hodgkin există o hiperactivitate a celulelor T supresoare, fiind prezent și un factor care inhibă migrarea macrofagelor. Este posibil ca o anumită clasă a limfocitelor T să secrete substanțe care alterează permeabilitatea MBG.

c) Sînt descrise de asemenea NG cu leziuni minime declanșate de *alergeni* bine definiți, cum ar fi polenuri, înțepături de insecte, făină de grîu și proteine de origine alimentară (în special din lapte).

PATOGENIE

Cercetări recente sugerează că în NG cu leziuni minime ar putea surveni o tulburare a imunității mediate celular. Aceasta ar putea consta într-o hiperproducție de limfocite T, avînd proprietăți imunosupresoare.

S-au descris și anomalii ale limfocitelor T, constînd în hipersecreție de limfokine, factor care mărește permeabilitatea capilară și alterează probabil MBG, favorizînd și apariția unor complicații (infecțioase, hidroelectrolitice, tromboembolice, digestive etc.).

TRATAMENTUL

NG cu leziuni minime este sensibilă la corticoterapie, majoritatea cazurilor evoluînd spre remisiune chiar în cîteva zile sau săptămîni. În cazul eșecului corticoterapiei, răspunsul este favorabil la imunosupresoare, după aproximativ 6—8 săptămîni, mai ales la Ciclofosfamidă asociată cu corticosteroizi. Antimetaboliții (Azathioprina) sînt frecvent ineficace. La o mare parte din bolnavi, la care s-a obținut o remisiune completă după corticoterapie, se poate constata în 1—3 ani apariția unei recidive. În această situație aplicarea din nou a corticosteroizilor poate fi urmată de remisiune, în caz contrar aceste recidive fiind de obicei sensibile la imunosupresoare.

Scanned with OKEN Scanner

Acțiunea agenților imunosupresori, ca și a corticosteroizilor, în NG cu leziuni minime, este foarte probabil în relație cu efectele acestora asupra subpopulațiilor de limfocite.

În cazuri rare SN poate prezenta o remisiune incompletă, cu persistența proteinuriei, evoluție cronică și riscul apariției ulterioare a HTA și IR. Se pare că în astfel de cazuri ar interveni o modificare a leziunilor glomerulare, cu dezvoltarea unei glomeruloscleroze focale și segmentare.

NEFROPATIILE GLOMERULARE CU LEZIUNI SEGMENTARE ȘI FOCALE (GLOMERULONEFRITELE FOCALE)

În acest grup de NGC, leziunile glomerulare interesează numai o parte din populația glomerulară (leziuni *focale*), afectînd aproximativ 30—40% din numărul glomerulilor, iar în glomerulii afectați leziunile sînt distribuite doar la anumite segmente glomerulare (leziuni *segmentare*).

După natura leziunilor, pot fi descrise două tipuri : *proliferativ și sclerozant.*

1. NG focală proliferativă

MORFOPATOLOGIE

Leziunile glomerulare proliferative focal-segmentare se caracterizează prin depozite subendoteliale și dedublări ale MB, prin interpunerea citoplasmei celulare mezangiale și ocazional prin necroze de anse capilare (fig. 10.3). Leziunile segmentare sînt adesea acoperite de semilune epiteliale. În alți glomeruli apar modificări segmentare mezangio-capilare și membrano-proliferative, cu marcată proliferare a celulelor mezangiale (fig. 10.4).

În IF se pun în evidență IgG, IgM, C_3 și fibrinogen. IgG are o distribuție difuză, pe cînd IgM și C_3 distribuție focală-segmentară. Modificările ultrastructurale nu diferă esențial de cele din formele proliferative difuze. Glomerulii prezintă tumefierea și hipertrofia endoteliului cu fuziuni parcelare ale proceselor podocitare. Celulele mezangiale sînt proliferate cu o creștere a matricei mezangiale, antrenînd colapsul capilarelor glomerulare din zonele respective. Se găsesc frecvente depozite de-a lungul MB și în matricea mezangială sau chiar intramembranos. Depozitele subepiteliale sînt mult mai rar întîlnite.

TABLOU CLINIC

NG focală proliferativă prezintă :

a) *hematurie izolată ;*

b) *hematurie macroscopică* recidivantă de scurtă durată (24—48 ore), care apare în cursul unui episod infecțios, de obicei faringo-amigdalian, este asociată cu cilindrii hematici și nu se însoțește de proteinurie ;

c) *SN* este rareori prezent, de obicei discret, tranzitor și însoțit de hematurie.

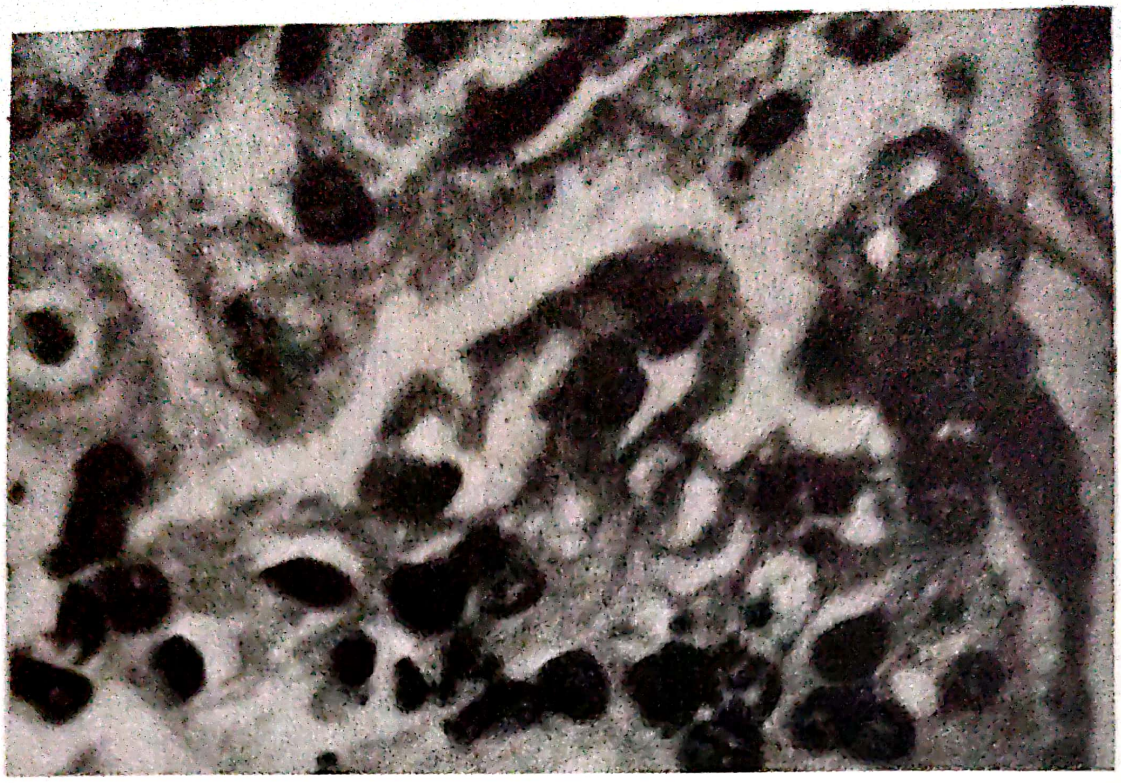


Fig. 10.3. Nefropatie glomerulară focal-segmentară cu necroze izolate de anse capilare.

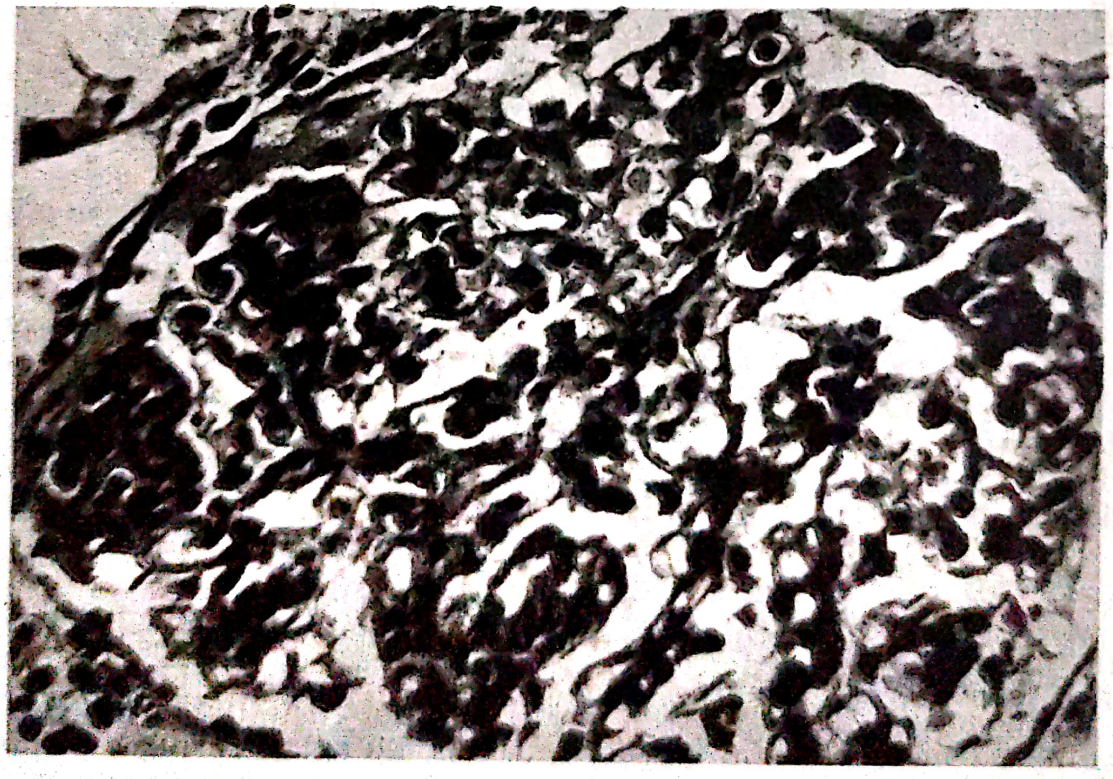


Fig. 10.4. Nefropatie glomerulară focal-segmentară. Proliferări segmentare ale celulelor endotelio-mezangiale.

Scanned with OKEN Scanner

EVOLUȚIA ȘI PROGNOSTICUL

Sînt favorabile, marea majoritate a cazurilor mergînd spre vindecare.

DIAGNOSTICUL ETIOLOGIC

NG focale proliferative pot fi *primare* sau *secundare*. Același aspect histologic poate apare după infecții acute (bacteriene, virale, fungice), toxice chimice (metale grele, unele medicamente : sulfamide, antibiotice), LED, PAN, purpura Schönlein-Henoch, sindromul Goodpasture în stadiul precoce sau endocardita infecțioasă.

TRATAMENTUL

Suprimarea focarelor de infecție poate duce la oprirea evoluției. În alte cazuri administrarea de antiinflamatoare de tipul indometacinei are efect favorabil.

2. NG focală sclerozantă (NG sclerozantă focal-segmentară)

Este o NGC cu prognostic mai sever, dar din fericire relativ rar întîlnită în practică.

MORFOPATOLOGIE

Modificările lezionale se caracterizează prin afectarea a peste 10% din populația glomerulară, predominant în zona juxtamedulară. Unii autori nu o consideră ca o entitate aparte, ci ca un stadiu în evoluția unei NG focal-segmentară proliferativă sau a unei NG cu leziuni minime. Glomerulii afectați prezintă o scleroză segmentară sau globală, iar porțiunile neafectate din glomeruli sînt de aspect normal sau cu leziuni minime (fig. 10.5, *a*).

În această formă, leziunea predominantă este scleroza și hialinoza focal-segmentară, cu depozite fibrinoide masive situate subendotelial, la nivelul anselor periferice. Leziunile sînt mai pronunțate în zona juxtamedulară. Scleroza segmentară glomerulară se poate extinde pînă la nivelul hilului glomerular. La nivelul depozitelor gigante fibrinoide se întîlnesc celule endoteliale sau mezangiale cu citoplasmă spumoasă. Vacuole de grăsimi se recunosc în grosimea depozitelor fibrinoide. În cazurile cu numeroase depozite gigante se produc dedublări ale MB capilare prin interpunerea citoplasmei celulelor mezangiale. Porțiunile din glomerulii neafectați prezintă un aspect normal sau o discretă hipercelularitate mezangială. În interstițiu se găsesc insule de celule spumoase, focare de fibroză și infiltrat limfocitar și plasmocitar. Unele segmente tubulare sînt atrofiate, cu îngroșarea MB tubulare.

În IF se evidențiază depozite granulare de IgM și C_3, cu o distribuție focal-segmentară, mai frecvent la periferia ghemului capilar sau în mezangiu (fig. 10.5, *b*).

În ME apare o fuziune severă a proceselor podocitare, cu vacuolizări și incluzii hialine la nivelul citoplasmei podocitare din segmentele glo-

Scanned with OKEN Scanner

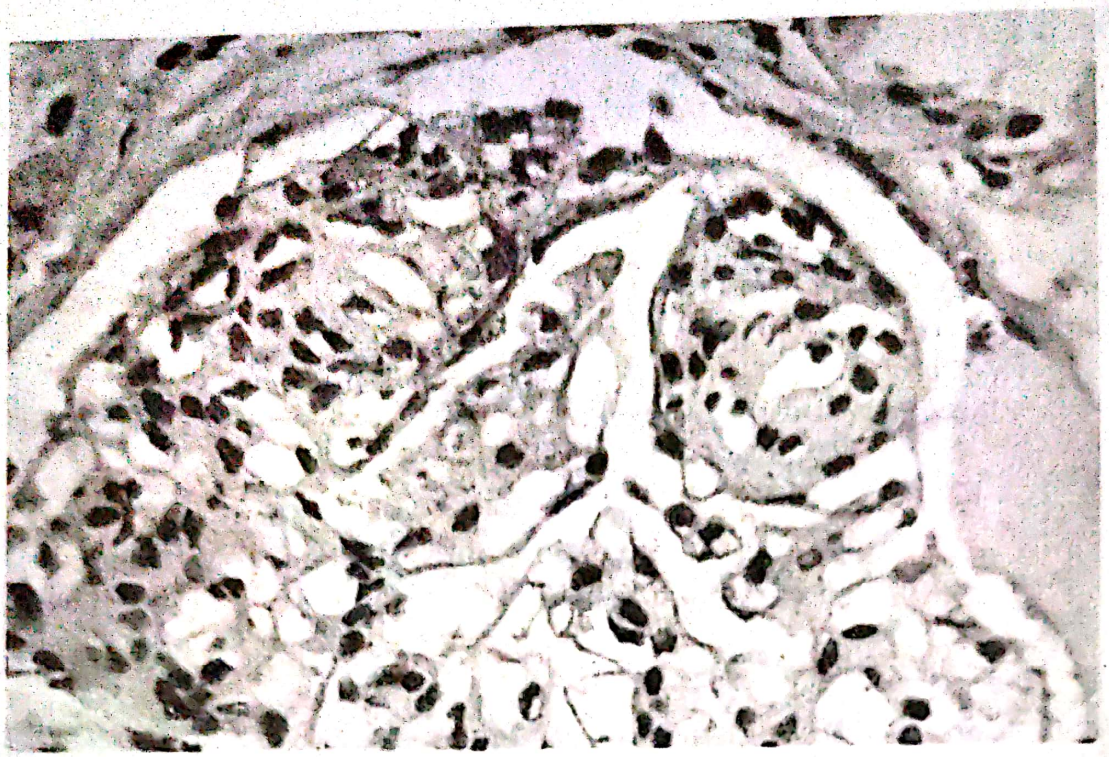


Fig. 10.5. *a*. Nefropatie glomerulară focal-sclerozantă cu sclero-hialinizări segmentare.

Fig. 10.5, *b*. Depozite segmentare de IgG la nivelul mezangiului. Imunofluorescență.

merulare afectate (fig. 10.6). Celulele endoteliale sînt tumefiate și hiperplaziate, realizînd obstrucția lumenului capilar. La periferia anselor capilare se găsesc depozite gigante subendoteliale sau intramembranoase. MB capilară este îngroșată, cu o creștere a matricei mezangiale.

Scanned with OKEN Scanner

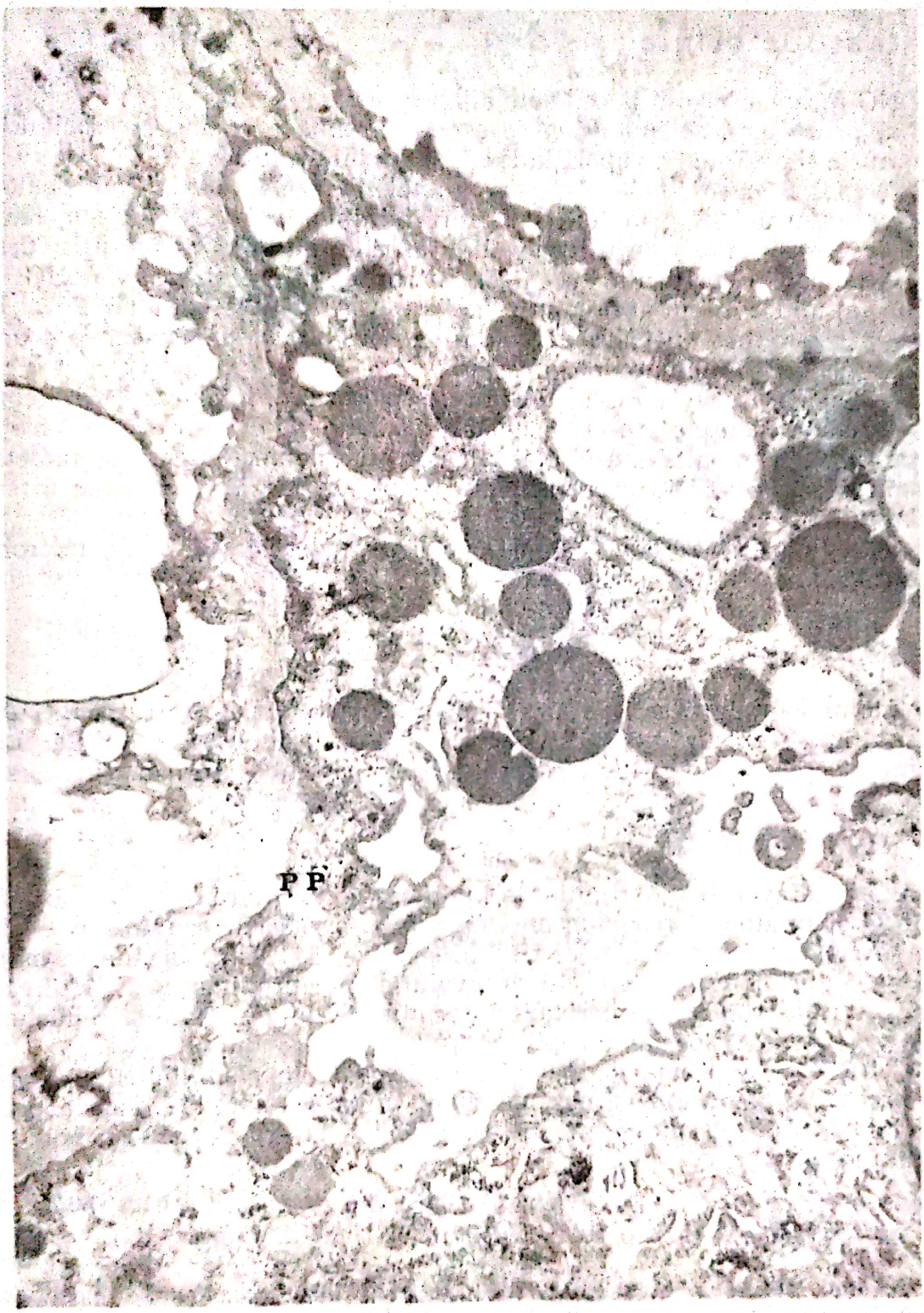


Fig. 10.6. Incluziuni hialine. Fuziunea proceselor podocitare (PP).

Scanned with OKEN Scanner

TABLOUL CLINIC

NG focală sclerozantă se poate manifesta :

a) prin *proteinurie* care este permanentă, uneori asociată cu hematurie și eventual cu apariția HTA în cursul evoluției ;

b) mai frecvent, prin *SN* care numai în fazele sale inițiale poate fi confundat cu un SN prin NG cu leziuni minime, mai ales cînd survine la copii. SN este rareori de tip pur, fiind asociat cu microhematurie practic întotdeauna prezentă, ceea ce permite diferențierea de NG cu leziuni minime. În cursul evoluției, SN se asociază deseori cu HTA și IR. Rareori se produce o IRA ireversibilă. Se pot observa de asemenea și anomalii funcționale tubulare.

S-a observat că în cursul NG focale sclerozante intensitatea proteinuriei se poate menține crescută, chiar în stadiul de IR, spre deosebire de majoritatea SN de alte cauze. Mai fac excepție glomeruloscleroza diabetică și amiloidoza renală în care proteinuria de asemenea se menține în stadiul de IR ;

c) ca un *sindrom nefritic*, cu scăderea FG, HTA, microhematurie și leucociturie sterilă.

MANIFESTĂRI BIOLOGICE

Componentele C seric prezintă valori normale. Concentrația IgG este scăzută într-o măsură mai mică decît în NG cu leziuni minime. IgM poate fi uneori crescută, iar CIC sînt prezente în 30—46% din cazuri.

PROGNOSTICUL

Este nefavorabil. Leziunile de hialinoză segmentară și focală sînt definitive și produc distrugerea anselor capilare. Aceste leziuni sînt evolutive, ducînd la instalarea unei IRC progresive. Exitusul survine în majoritatea cazurilor după 5—6 ani de evoluție. În aproximativ 35% din cazuri evoluția cronică are perioade intermitente de activitate și remisiune, care se observă în special la copii.

PBR este esențială pentru diagnostic, deși în stadiul incipient sînt afectați doar glomerulii situați profund, juxtamedular, iar biopsia poate recolta doar țesut din corticala superficială, cu glomeruli normali sau puțin lezați.

DIAGNOSTIC

Clinic, SN poate avea aspectul de nefroză lipoidică, însă se deosebește de NG cu leziuni minime prin : prezența hematuriei, rezistența la tratament, prognosticul defavorabil și evoluția mai mult sau mai puțin rapidă spre HTA și IRC. Aspectul *anatomo-patologic* arată la biopsie existența leziunilor de hialincză focală și segmentară, precum și prezența în IF a depozitelor de IgM, C_1, C_3 și fibrinogen.

Scanned with OKEN Scanner

PATOGENIA

Depozitele de la nivelul leziunilor sclerohialine ar putea fi rezultatul unei absorbții nespecifice de macromolecule circulante, fără intervenția unei reacții imunitare. S-a demonstrat că proteinuria precede dezvoltarea hialinozei segmentare și focale, care ar fi deci consecința și nu cauza proteinuriei.

Cît privește **diagnosticul etiologic,** hialinoza segmentară și focală face parte din grupul NG *primitive*. Ea poate fi o NG primitivă independentă sau o formă particulară a NG cu leziuni minime.

După transplantarea renală se poate observa uneori apariția unei proteinurii, iar rinichiul grefat poate prezenta inițial tabloul unei NG cu leziuni minime, pentru ca ulterior să se instaleze rapid leziuni de NG cu hialinoză segmentară și focală. Hialinoza segmentară și focală poate fi însă observată și în *asociere cu numeroase alte nefropatii,* cum ar fi : la bolnavii cu proteinurie permanentă, izolată sau asociată cu hematurie ; în caz de HTA cu leziuni de nefroangioscleroză ; în nefropatia heroinomanilor, în unele pielonefrite cronice, precum și în hipoplaziile renale, în special oligo-meganefronice.

TRATAMENTUL

NG focală sclerozantă nu răspunde la corticoterapie, care este practic ineficace sau greu tolerată. S-au observat unele remisiuni ale proteinuriei (20%), dar acestea sînt greu de diferențiat de eventualele remisiuni spontane. Imunosupresoarele ar putea fi eficace în unele cazuri. După unii autori acest tip de NG nu răspunde însă de loc la administrarea Ciclofosfamidei.

NEFROPATIILE GLOMERULARE EXTRAMEMBRANOASE

SINONIME

Nefropatii glomerulare „membranoase", „epi"- sau „peri"-membranoase" (NGEM).

FRECVENȚA

Reprezintă 10—15% din NGC primitive. Apar relativ rar la copii și mai frecvent la adulți tineri (30—40 ani). Sexul predominant afectat este cel masculin.

MORFOPATOLOGIE

NG extramembranoasă se caracterizează printr-o îngroșare difuză a pereților capilari, dată de depozite dense inițial extramembranoase (subepiteliale), fără proliferare endotelio-mezangială.

Scanned with OKEN Scanner

În MO toţi glomerulii apar uşor măriţi în volum, cu o îngroşare regulată şi difuză a MB capilare (fig. 10.7, *a*, *b*). Pe impregnarea argentică se poate observa un contur neregulat al stratului extern al MB îngroşate, datorită unor depozite neargirofile extramembranoase situate între ex-

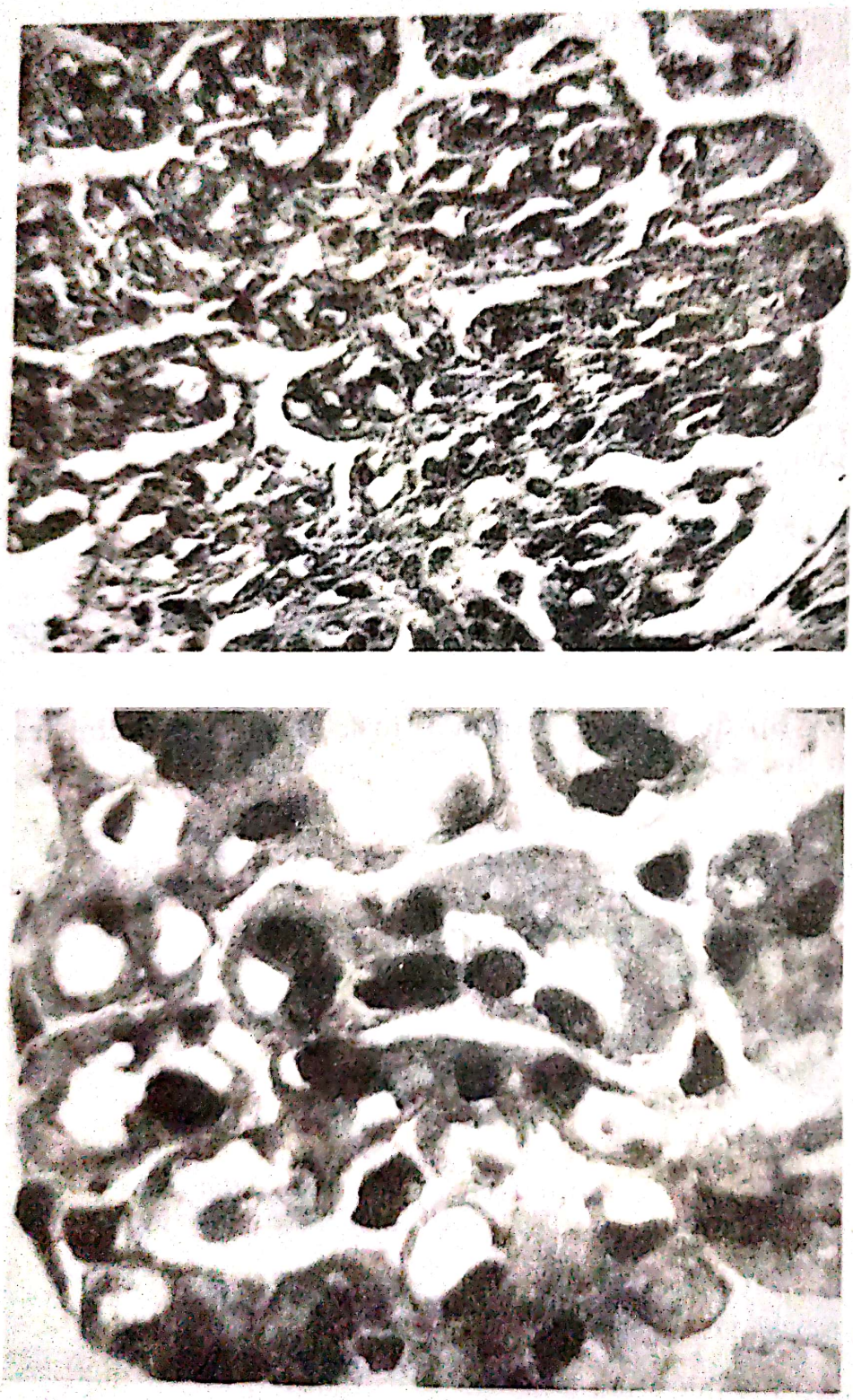
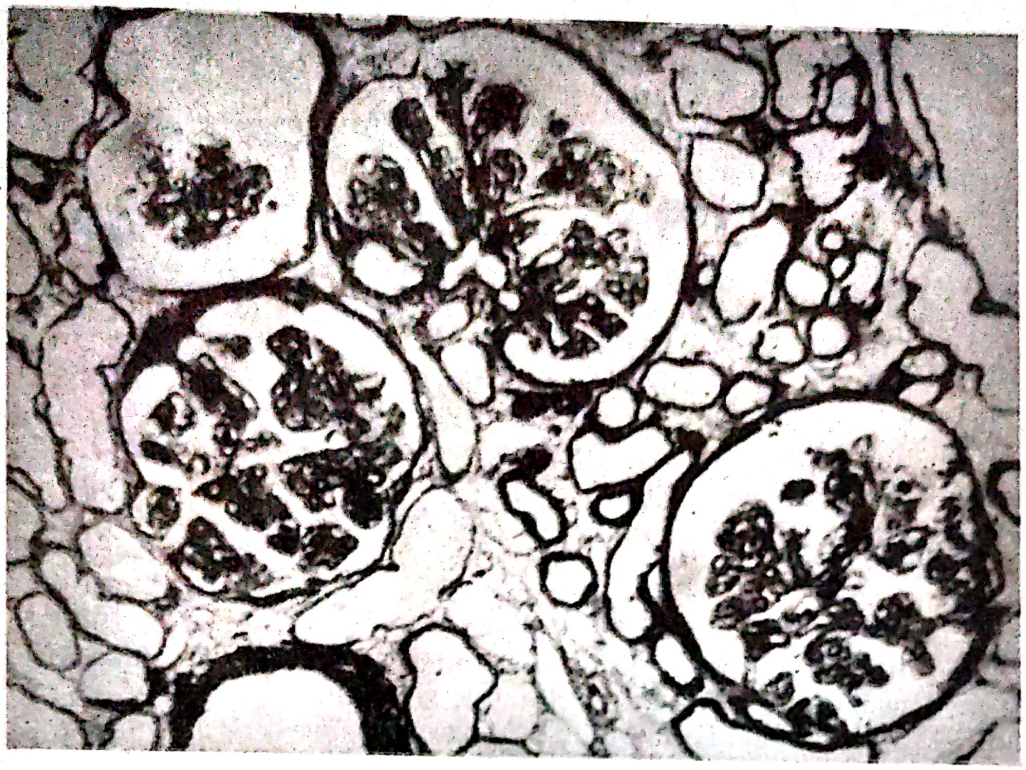


Fig. 10.7, *a*, *b*. Îngroşarea uniformă a membranelor bazale capilare, cu normocelularitate.

Scanned with OKEN Scanner



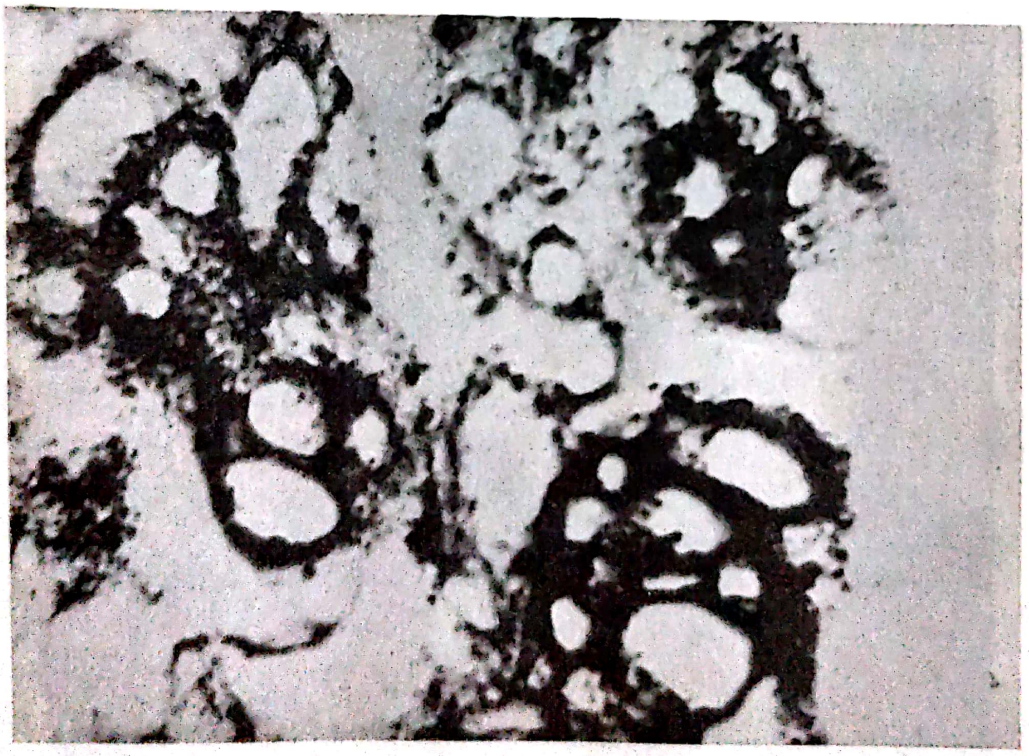


Fig. 10.8, *a*, *b*. Aspect în „roată dințată" a membranelor bazale glomerulare prin depozite extramembranoase.

Scanned with OKEN Scanner

pansiunile argirofile ale laminei dense (aspect „striat“) (fig. 10.8, *a*, *b*). Pe măsură ce boala progresează depozitele cresc în volum, iar îngroşarea MB capilare devine tot mai pronunţată. Pe coloraţia HE depozitele apar uşor eozinofile, greu de deosebit de alte componente ale peretelui capilar.

În IF se găsesc depozite granulare fine de IgG şi C_3 la nivelul MB, care corespund depozitelor osmiofile vizibile în ME (fig. 10.9). Depozitele au în general un caracter difuz şi sînt distribuite în întregul ghem capilar glomerular.

În ME, pe versantul extern al MB se găsesc depozite dense omogene sau neomogene, neargirofile, cu o densitate diversă şi delimitate de expansiunile cuneiforme ale laminei densa, de unde şi aspectul striat caracteristic observat în MO (fig. 10.10). Celulele podocitare sînt uşor hipertrofiate, cu fuziunea podocitelor. După o evoluţie de 3—4 ani sau chiar mai mult se produce încorporarea intramembranoasă a depozitelor. Pe coloraţia PAS, MB apare mult îngroşată, cu formarea de noi membrane bazale şi cu zone de rezoluţie inegală, luînd un aspect „mîncat de molii“. Creşterea numărului de celule mezangiale este şi în acest stadiu discretă şi nesemnificativă. Tubii conţin numeroase vacuole lipidice, incluzii proteice, cu numeroşi cilindri hialini în lumen. Interstiţiul este sediul unor focare de fibroză, cu infiltrate limfocitare şi numeroase celule spumoase. În stadiile finale ale bolii are loc o scleroză progresivă glomerulară şi interstiţială, cu atrofia mai mult sau mai accentuată a tubilor. Manifestările

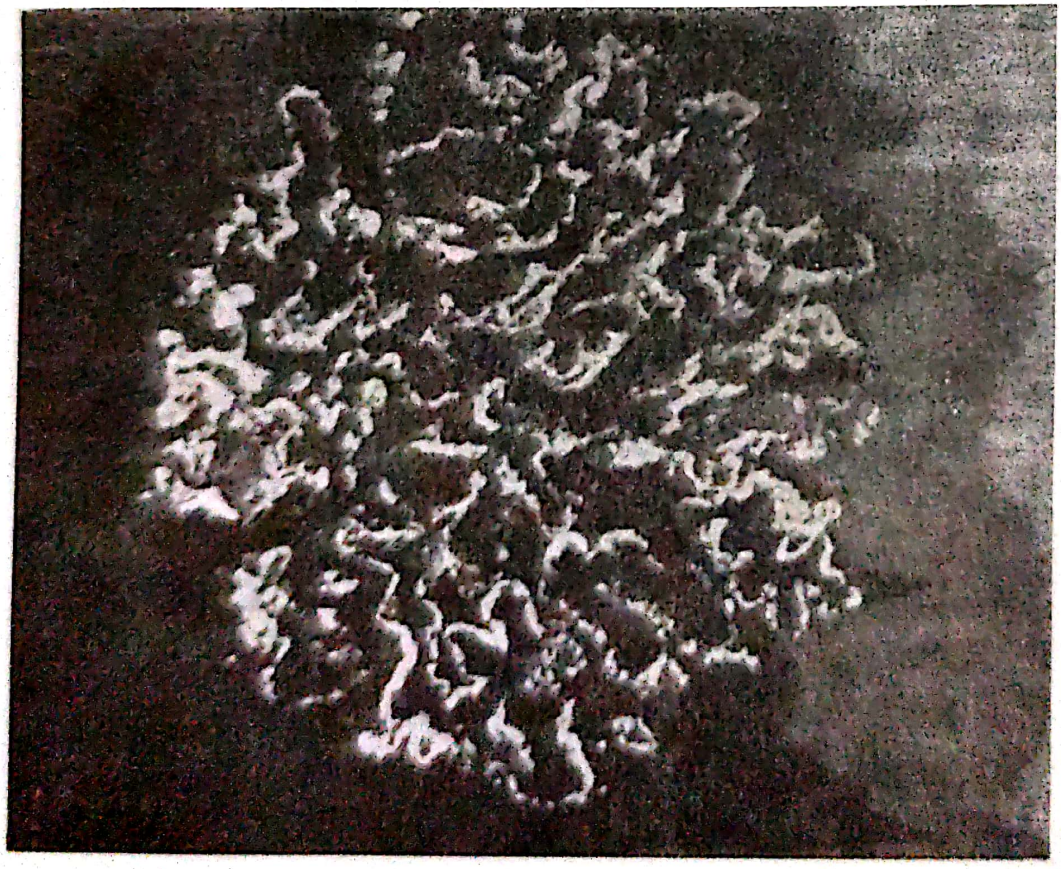


Fig. 10.9. Depozite granulare de IgG de-a lungul membranei bazale glomerulare (Zollinger). Imunofluorescenţă.

Scanned with OKEN Scanner

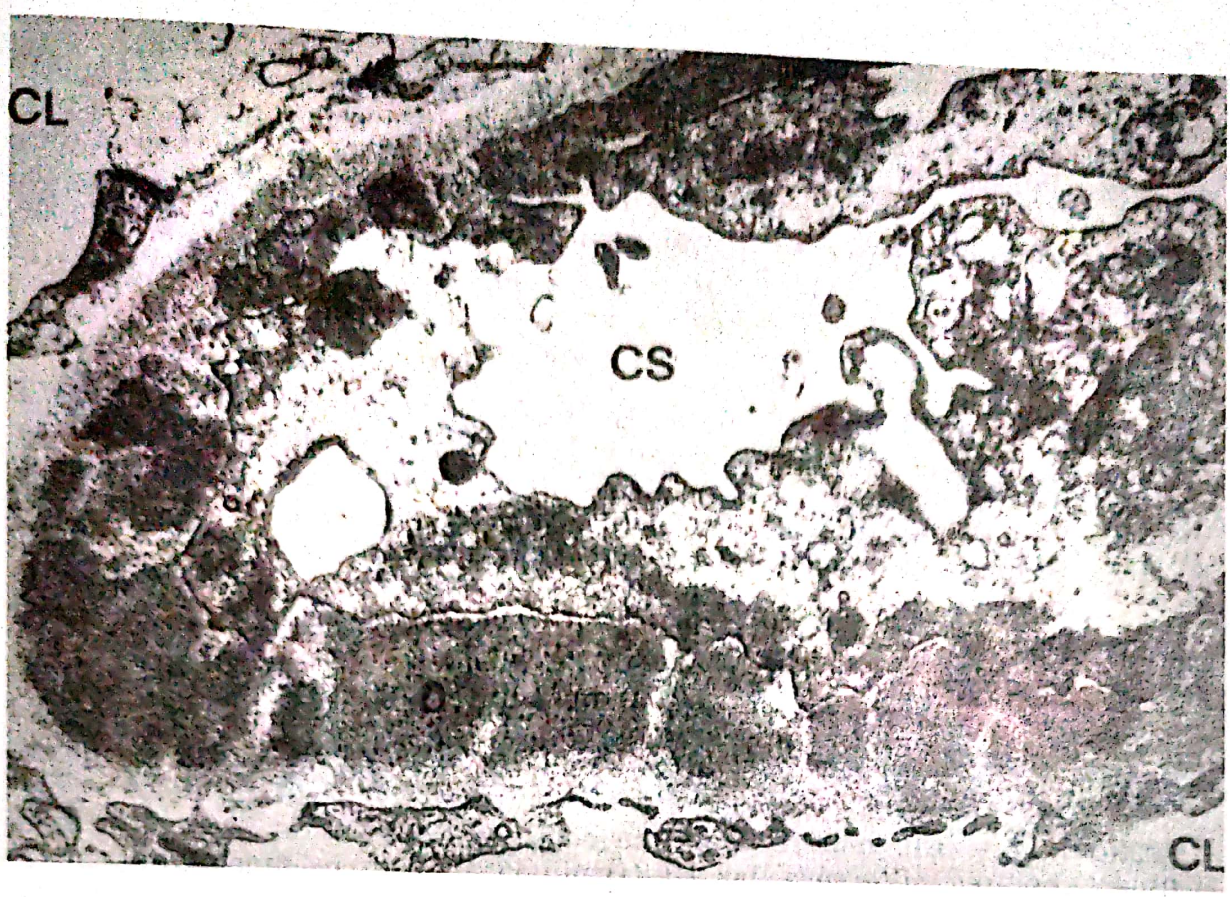


Fig. 10.10. Depozite întinse osmiofile (O) extramembranoase, spațiu capsular (CS). lumen capilar (CL).

clinice par să se modifice paralel cu evoluția și intensitatea leziunilor. Într-un stadiu de debut al formării depozitelor subepiteliale, proteinuria este de obicei izolată, iar SN inconstant. Într-un stadiu mai avansat, cu leziuni glomerulare bine exprimate, boala se manifestă în majoritatea cazurilor prin SN. Deși evoluția clinică se caracterizează prin remisiuni și exacerbări, leziunile pot avea uneori o evoluție progresivă și ireversibilă.

TABLOUL CLINIC

Debutul NG cu leziuni extramembranoase este insidios, de cele mai multe ori neprecizat, uneori caracterizat doar prin existența unei *proteinurii,* care este de obicei moderată și izolată, alteori fiind însoțită de hematurie microscopică. Mai frecvent (50—75%) apare tabloul clinico-biologic de sindrom nefrotic care este de intensitate variabilă. Proteinuria este rareori selectivă, mai ales în stadiul de debut (10—20%), dar frecvent este neselectivă de la început. SN este foarte rareori pur inițial și devine de obicei rapid impur, fiind asociat cu hematurie macroscopică (20—40%).

MODIFICĂRI BIOLOGICE

NGEM se însoțește de modificări ale imunoglobulinelor serice cu scăderea IgG, în timp ce IgA și IgM sînt în limite normale. C_3-ul este normal sau crescut, iar C_4 este normal. Pot apare PDF în urină, mai ales în cazurile cu IRC sau complicate cu accidente trombo-embolice. Uneori se evidențiază prezența CIC, însă rezultatele sînt variabile, în funcție de tehnica utilizată.

EVOLUȚIA

Este variabilă, dar în general favorabilă și prelungită, fiind în medie de 10—20 de ani sau chiar mai mult. În aproximativ 25% din NGEM se produc remisiuni clinice complete, mai ales la copii, însă leziunile histologice pot persista. În alte cazuri, persistă o proteinurie asimptomatică, dar cu posibilitatea apariției secundare a unei IR progresive.

Alte cazuri pot evolua sub forma unui SN cu proteinurie severă și prognostic rezervat, iar în 1/4 din totalul NGEM se poate ajunge la IRC terminală în decurs de cîțiva ani, îndeosebi la bolnavii vîrstnici.

După alți autori, NGEM are o mortalitate redusă, de 5—10% după 5 ani de evoluție. Decesul poate surveni prin IRC ajunsă la stadiul uremic, accidente trombo-embolice (tromboza venelor renale) sau prin cancer.

Vîrsta înaintată și persistența SN sînt criterii care întunecă prognosticul, care este mai favorabil la copii, unde evoluția este mult mai ușoară, complicațiile rare, iar IR terminală survine în mod excepțional.

PATOGENIA

NGEM reprezintă un model de NG prin CIC. Aceste complexe sînt formate din Ag, Ac și C, sînt de talie medie și se fixează pe MBG. Antigenul poate fi evidențiat numai în puține cazuri.

DIAGNOSTICUL CLINIC

În NGEM este dificil. După CAMERON, existența NGEM poate fi doar suspectată, la bărbați cu SN, în prezența hematuriei microscopice și a unei proteinurii cu traseu neselectiv, cu TA normală sau crescută și uneori cu deficit al funcției renale.

DIAGNOSTICUL ETIOLOGIC

1. NGEM *primitive* reprezintă 80—90% din totalul NGEM.
2. NGEM *secundare* pot surveni în anumite boli sistemice sau infecțioase. Antigenul cauzal este cunoscut în multe cazuri și poate fi *extrinsec* sau *intrinsec*. Oricare ar fi Ag, aspectele lezionale sînt întotdeauna aceleași, și nu se deosebesc de NGEM primitive. Cu toată raritatea NGEM secundare, în practică este deosebit de important să se cerceteze cauzele posibile în fiecare caz în parte. Pot apare astfel :

Scanned with OKEN Scanner

a) NGEM asociate cu *antigen extrinsec* în afecțiuni virale (hepatita B cu AgHBs pozitiv, mononucleoza infecțioasă), afecțiuni bacteriene (infecții de focar : amigdaliene, sinusale, dentare, endocardita infecțioasă) ; boli infecțioase (sifilis secundar sau congenital) ; boli parazitare (malarie) ; intoxicații medicamentoase (săruri de aur, penicillamină, derivați de mercur ș.a.).

b) NGEM asociate cu *antigen intrinsec* pot apărea în boli tumorale, cum ar fi diverse cancere viscerale (bronșic, rectal, colic, renal, uterin, mamar, ovarian, faringian).

Se impune, de aceea, în cazul unei NGEM la un bolnav peste 60 ani, căutarea unui cancer visceral, deoarece nefropatia poate fi uneori manifestarea revelatoare a cancerului.

De asemenea, la o femeie cu NGEM trebuie investigată cu insistență suspiciunea unui LED, iar în toate cazurile de NGEM se va cerceta în istoric o eventuală expunere anterioară la medicamente sau o hepatită cu AgHBs pozitiv.

NGEM cu antigen intrinsec mai poate surveni și în cursul altor afecțiuni tumorale sau autoimune : limfosarcom, leucoza limfatică cronică, boala Hodgkin, tumora Wilms, LED, sindromul Sjögren, sarcoidoză.

c) *Alte asociații posibile* ale NGEM sînt cu tiroidita Hashimoto și diabetul zaharat. Recidiva NGEM pe un *rinichi transplantat* este excepțională.

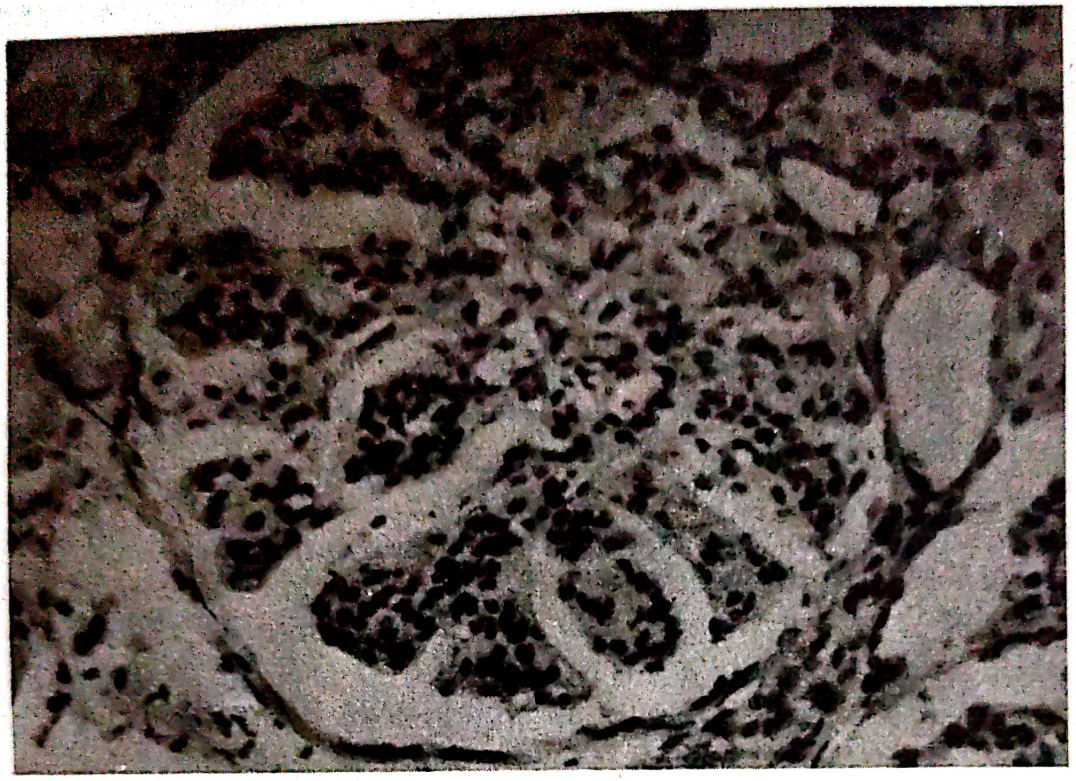
TRATAMENTUL

Necesitatea aplicării unui tratament „patogenetic" este controversată la ora actuală. NGEM este caracterizată evolutiv prin apariția unor remisiuni spontane și a unor lungi perioade de stabilizare clinică, încît numeroși autori nu recomandă un tratament cu corticoizi și/sau imunosupresoare. Date recente arată însă că un tratament alternativ (la 2 zile) cu corticosteroizi, asociat sau nu cu imunosupresoare, ar putea da unele rezultate dacă este aplicat cel puțin 4 luni, la bolnavii care au inițial o FG nealterată. În cazul existenței SN sau a evoluției către IRC este indicat tratamentul simptomatic corespunzător.

NEFROPATII GLOMERULARE CRONICE PROLIFERATIVE

Sînt deosebit de frecvente și în general severe. Se caracterizează prin proliferarea endocapilară și în special mezangială. Această proliferare poate fi izolată sau asociată cu proliferare extracapilară sau cu leziuni membranoase — denumite și parietale — produse prin depozite anormale la nivelul pereților capilari.

Există mai multe variante sau forme de NGC proliferative, care vor fi prezentate în continuare (endocapilare pure, endo- și extra-capilare, membrano-proliferative și lobulare).



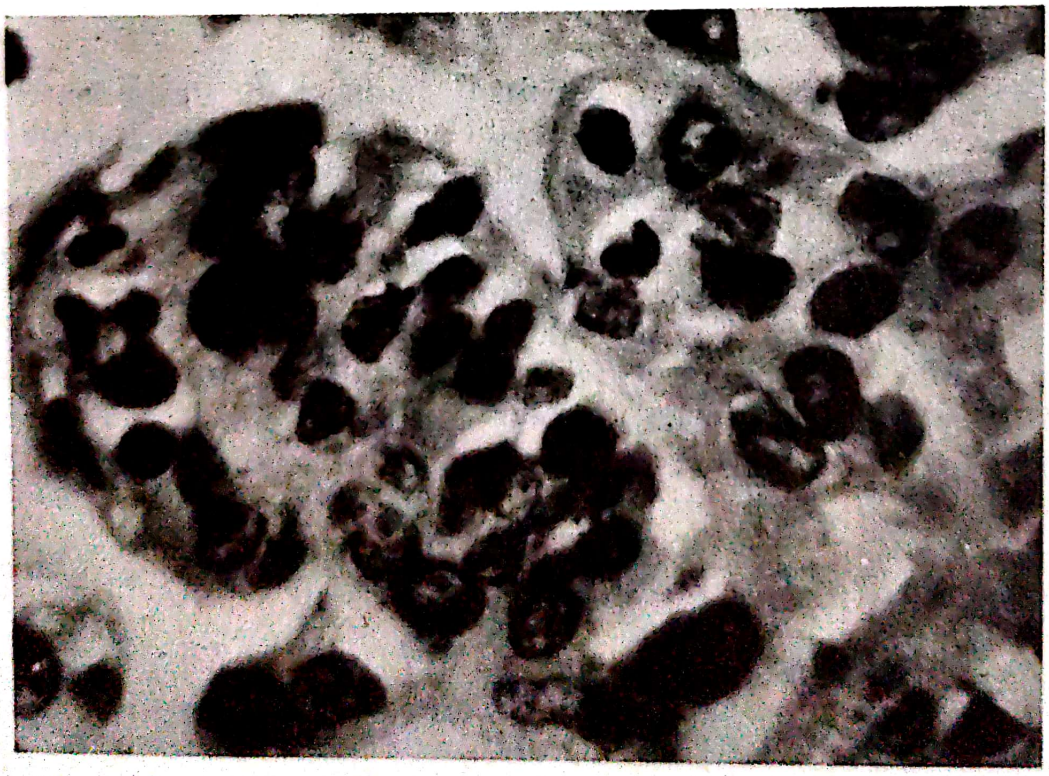


Fig. 10.11, *a*, *b*. Hipercelularitate mezangială fără îngroșări ale peretelui capilar.

Scanned with OKEN Scanner

1. NG PROLIFERATIVE ENDOCAPILARE PURE (MEZANGIALE)

MORFOPATOLOGIE

Se exprimă printr-o hipercelularitate glomerulară simplă, dată de proliferarea celulelor mezangiale, fără depozite sau îngroșări ale peretelui capilar (fig. 10.11, *a*, *b*). În forma mezangială pură, proliferarea este evidentă în regiunile axiale ale mezangiului, aproape în toți glomerulii.

În IF se găsesc, în majoritatea cazurilor, depozite mezangiale difuze de IgG și/sau IgM și C_3. În cazul în care se găsesc depozite predominante de IgA, aceste forme trebuie încadrate în boala Berger.

TABLOUL CLINIC

NG proliferative mezangiale se manifestă de obicei printr-un SN cu caractere tipice, mai frecvent impur, cu hematurie microscopică sau macroscopică. Poate exista HTA și scăderea inițială a FG. Fracțiile C seric sînt de obicei normale.

EVOLUȚIA

Este cronică, exitusul survenind în 1—4 ani. Alteori IRC are o evoluție prelungită.

DIAGNOSTICUL ETIOLOGIC

Majoritatea NG proliferative pure sau mezangiale sînt primitive, dar leziuni similare pot fi constatate la bolnavi cu GN postinfecțioase în faza de vindecare, ca și în LED sau în purpura reumatoidă Schönlein-Henoch.

TRATAMENTUL

Este nesatisfăcător, majoritatea cazurilor fiind corticorezistente. În cazul cînd leziunile sînt mai puțin importante și nu există alte contraindicații, se recomandă încercarea unui tratament de 6—8 săptămîni cu corticosteroizi pe cale orală, asociat sau nu cu imunosupresoare (în special Ciclofosfamida).

2. NG PROLIFERATIVE ENDO- ȘI EXTRACAPILARE

MORFOPATOLOGIE

În unele cazuri proliferarea endocapilară apare asociată și cu leziuni proliferative extracapilare de intensitate și extindere variabilă, cu formarea de semilune difuze sau focale.

TABLOUL CLINIC

Se prezintă ca NGC cu evoluție severă și prognostic nefavorabil. Se manifestă de obicei prin SN cu hematurie și IR survenind precoce (uneori de formă oligoanurică) sau IRC progresivă, ducînd la exitus în maximum 2 ani, iar evoluția nu este influențată în general de tratament.

TRATAMENTUL

Se pot totuși încerca corticoterapia asociată cu anticoagulante și imunosupresoare sau numai anticoagulante. Plasmafereza poate da unele rezultate.

3. NG MEMBRANO-PROLIFERATIVE (NGMP) SAU PARIETO-PROLIFERATIVE

FRECVENȚA

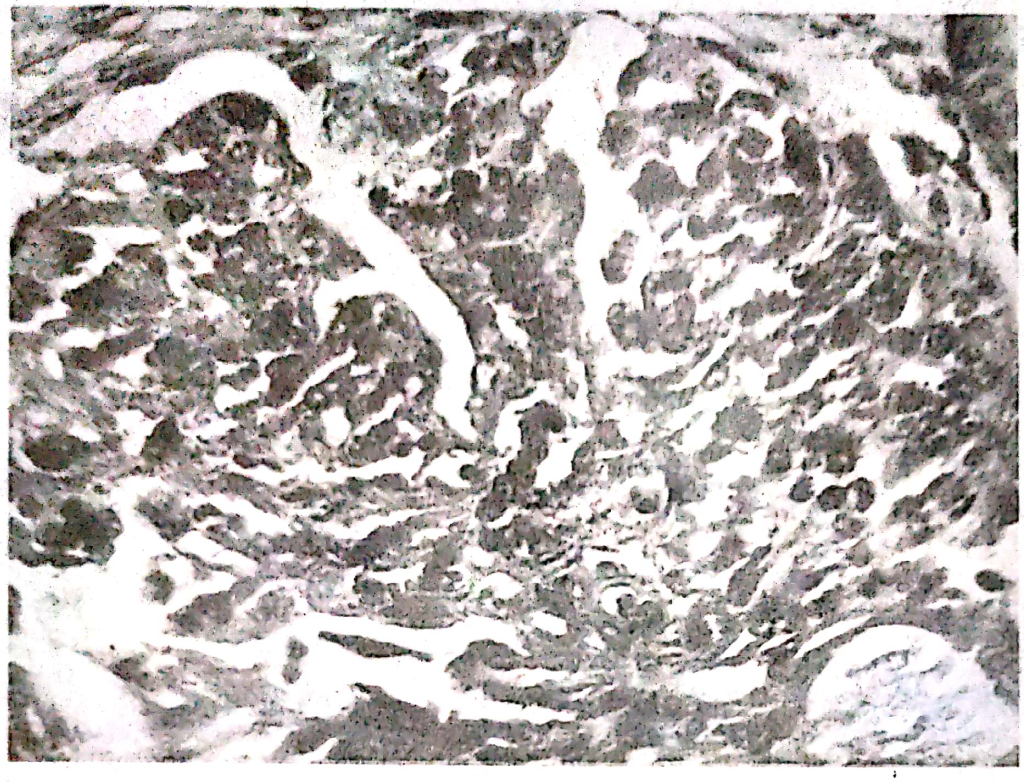
Nu este bine precizată. După diverși autori reprezintă 8—9% (HAMBURGER, KINCAID-SMITH) din glomerulopatii și 17% (ANTOINE) din GNC. Este mai frecvent întîlnită la adolescenți și la adulți tineri.

MORFOPATOLOGIE

NG membrano-proliferativă se caracterizează prin îngroșarea anselor capilare periferice, datorită imunodepozitelor subendoteliale și interpunerii mezangiului cu formarea de noi membrane subendoteliale. La acestea se adaugă și proliferarea celulelor endocapilare predominant mezangiale (fig. 10.12, *a, b*). O varietate a NG mebrano-proliferative este considerată așa-numita NG lobulară.

NGMP a fost descrisă sub diferite denumiri : intracapilară, mixtă, membrano-proliferativă, parieto-proliferativă, endomembranoasă, endotelio-mezangială. Diagnosticul histologic de ansamblu al NG membrano-proliferative se pune pe aspectul unei glomerulopatii proliferative difuze, cu îngroșarea anselor capilare glomerulare. Un aspect caracteristic și comun tuturor stadiilor de evoluție îl constituie interpunerea mezangiului subendotelial, dînd aspect în „dublu contur“ al MB capilare, cu depozite mai mult sau mai puțin extinse subendoteliale. Aspectele de dedublare sau în „dublu contur“ ale anselor capilare periferice apar mai evident pe coloratia PAS și impregnarea argentică (fig. 10.13). Așa-numitele „depozite fibrinoide“ în ansele capilare periferice pot fi demonstrate prin coloratia tricrom Masson. Infiltratul de polimorfonucleare este adesea prezent în zona depozitelor recente subendoteliale. În stadiul proliferativ apare o marcată proliferare a celulelor mezangiale, fără sporirea matricei (fig. 10.14). Trecerea către stadiul sclerozant se face printr-o reducere a numărului de celule mezangiale și printr-o creștere gradată a matricei. Stadiul sclerozant care se instalează după aproximativ 3 ani de evoluție se caracterizează prin atrofii izolate ale anselor capilare cu bogate depozite de lipide. Semilunele extracapilare pot fi observate în toate stadiile

Scanned with OKEN Scanner



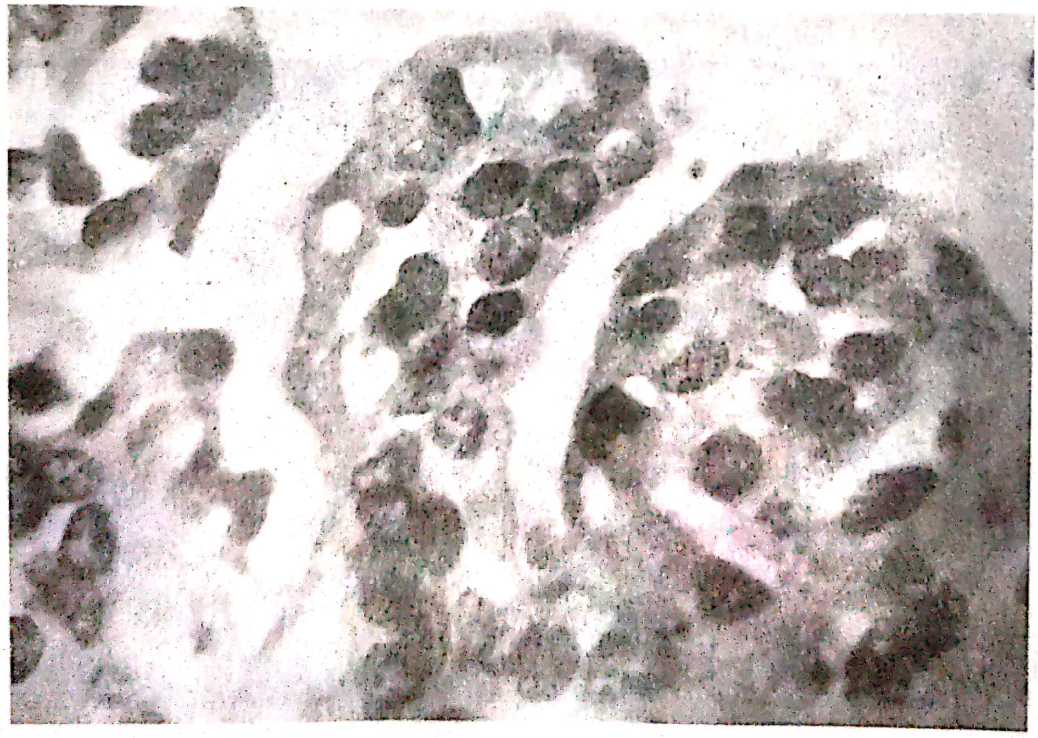


Fig. 10.12, *a*, *b*. Îngroşarea marcată a anselor capilare cu proliferarea celulelor endotelio-mezangiale.

Scanned with OKEN Scanner

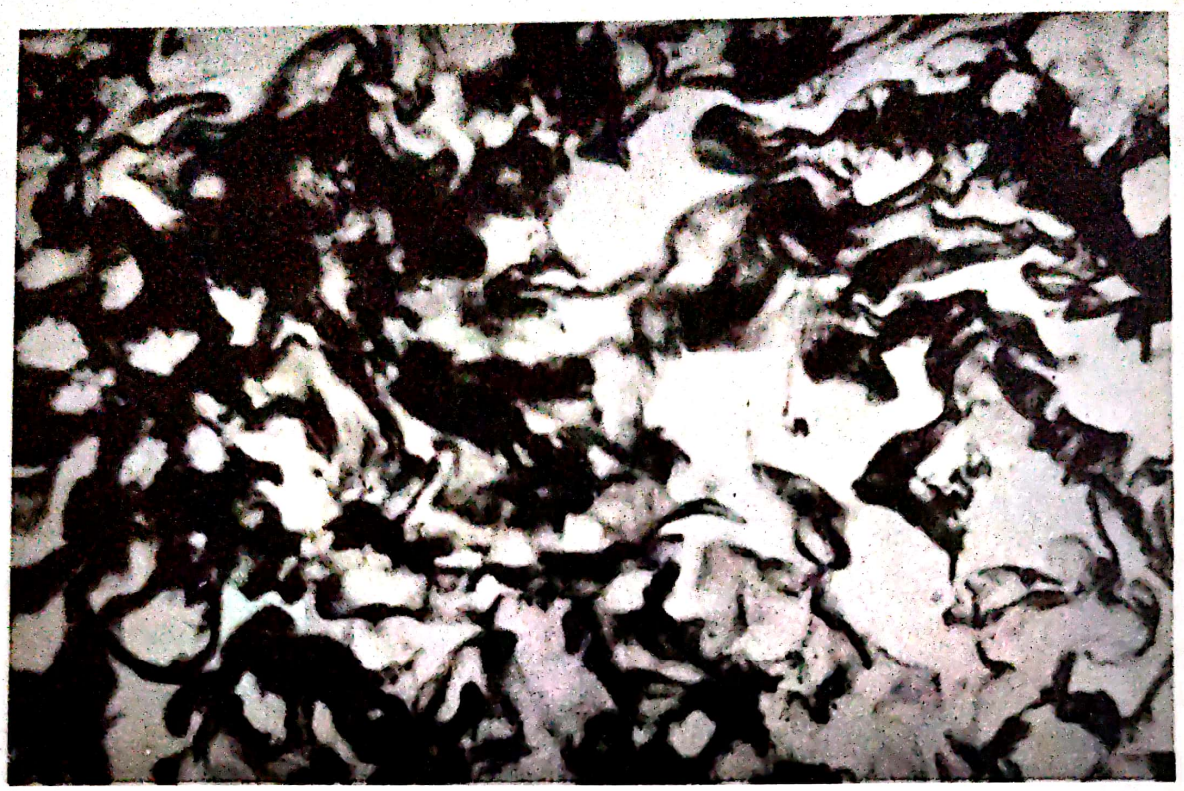


Fig. 10.13. Aspecte de pseudodedublare ale membranei bazale capilare. Col. impregnare argentică.

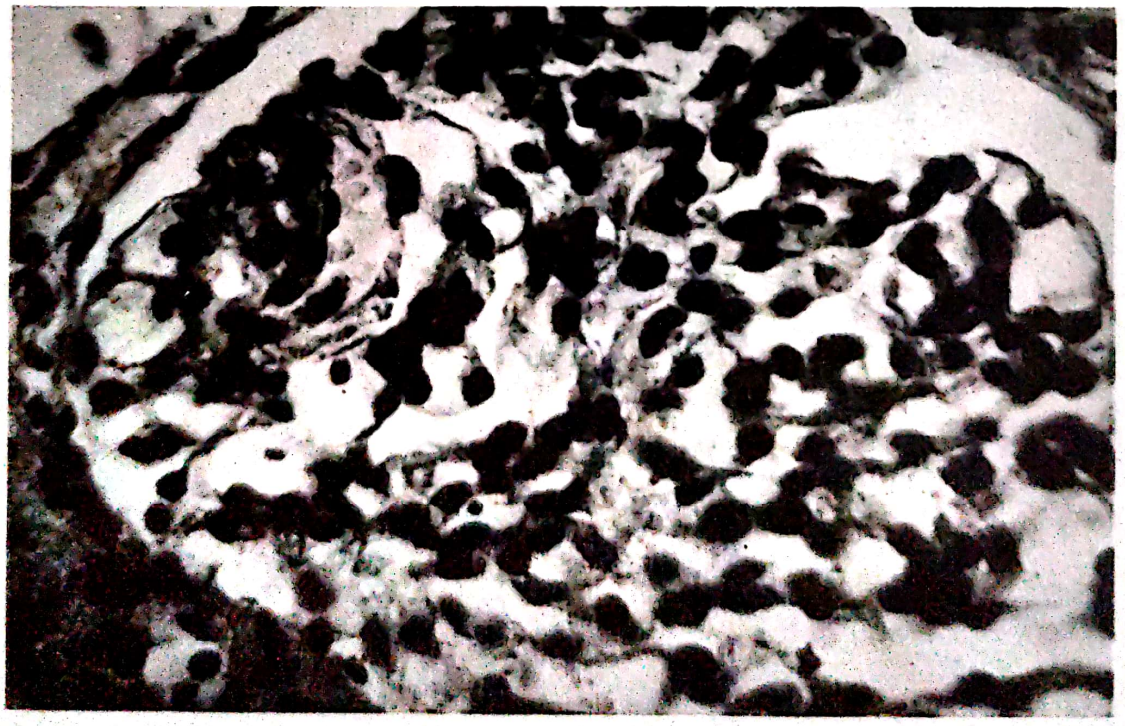


Fig. 10.14. Hipercelularitate mezangială fără sporirea matricei mezangiale

Scanned with OKEN Scanner

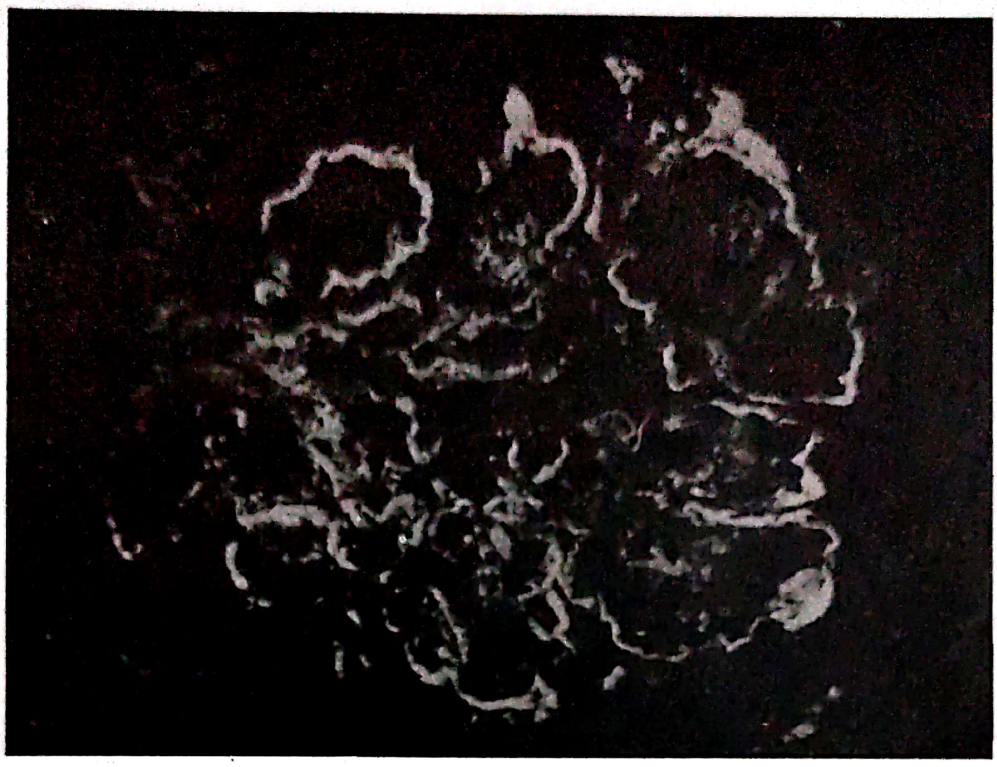


Fig. 10.15. Depozite masive de IgG și C_3 pseudoliniare la nivelul anselor capilare periferice (Zollinger). Imunofluorescență.

de evoluție. La nivelul tubilor se recunosc incluzii lipidice, iar în interstițiu un bogat infiltrat limfo-histio-plasmocitar.

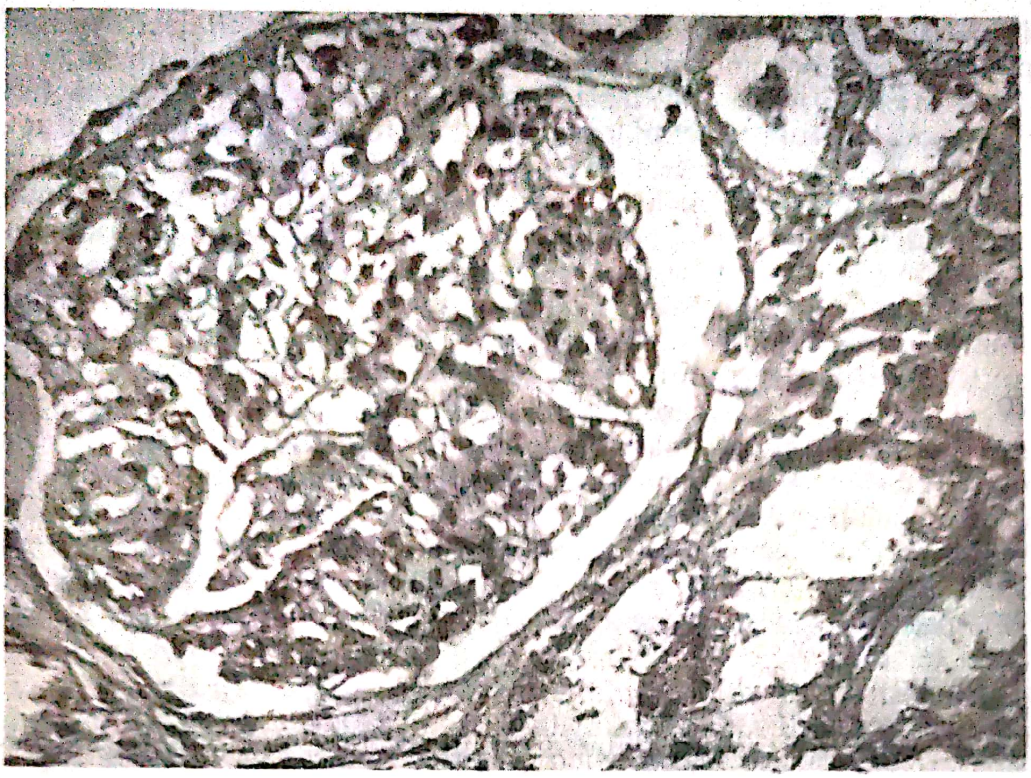
În IF apar depozite granulare sau pseudoliniare, îndeosebi de C_3 și IgG în ansele capilare periferice (fig. 10.15). Depozitele sînt mai pronunțate în stadiile precoce decît în cele avansate ale bolii. În stadiul sclerozant depozitele apar predominant în mezangiu.

În ME sînt caracteristice depozitele subendoteliale și dedublarea membranelor bazale capilare prin interpunerea subendotelială a mezangiului (fig. 10.16). Proliferarea celulelor mezangiale este prezentă în grade variate, cu sau fără scleroză. Modificările mezangiale conduc la o reducere considerabilă a lumenului capilar. În stadiile tardive MB este mult îngroșată, cu depozite intramembranoase. Tot în aceste stadii, celulele endotelio-mezangiale pot lua un aspect spumos, cu hipertrofia podocitelor și fuziunea proceselor podocitare.

Evoluția și prognosticul leziunilor în NG membrano-proliferative. Modificările structurale din NG membrano-proliferative sînt de obicei stabile, fiind posibilă remisiunea lor spontană. Stadiul evolutiv al leziunilor este de o deosebită importanță prognostică. Cazurile cu leziuni pure proliferative au o supraviețuire de peste 5 ani în 75% din cazuri, iar cele cu leziuni proliferativ-sclerozante sau sclerozante pure au o supraviețuire de peste 3 ani în 45% din cazuri. Semilunele extracapilare au un prognostic semnificativ mai rezervat. Astfel, toți bol-

Fig. 10.16. Depozite (D) bogate subendoteliale (Becker), ME×10 000.

Scanned with OKEN Scanner



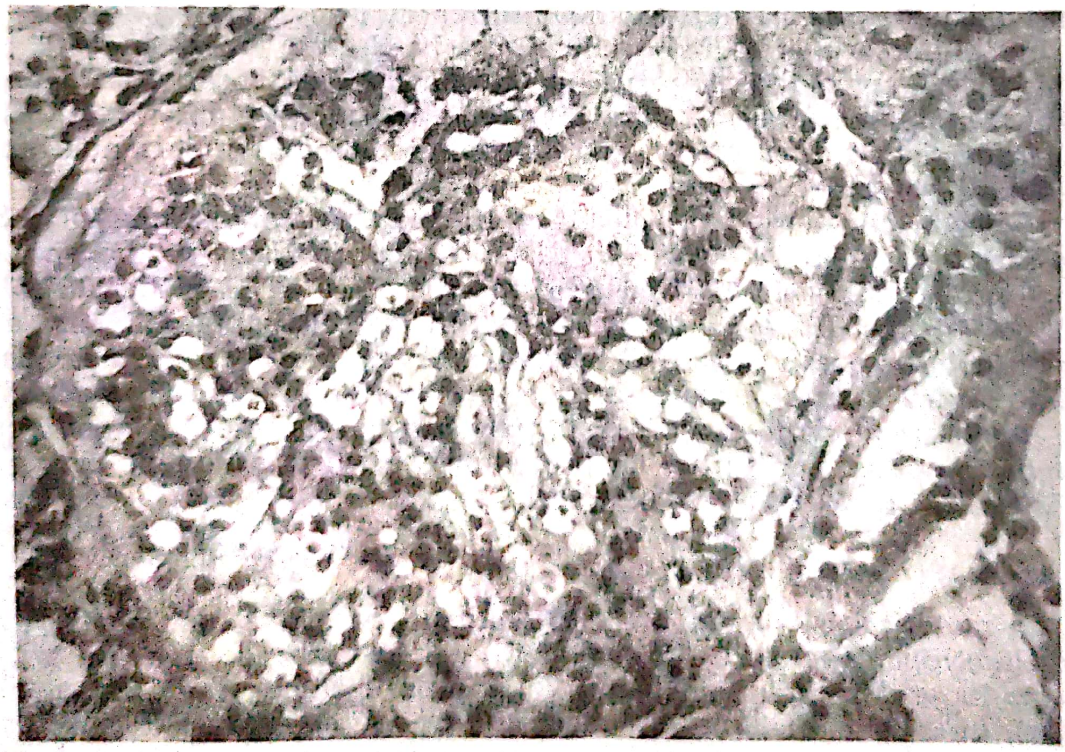


Fig. 10.17, *a*, *b*. Îngroșări ale mezangiului cu hialinizări centro-lobulare.

Scanned with OKEN Scanner

navii cu NG membrano-proliferativă cu semilune epiteliale în peste 30% din populația glomerulară au o supraviețuire de pînă la 4 ani.

NG nodulară este o variantă histologică a NGMP caracterizată printr-o marcată îngroșare a țesutului mezangial. Desenul lobular este accentuat, iar în porțiunea centrolobulară leziunile au un caracter proliferativ sau nodular-hialin. Sînt afectați toți lobulii dintr-un glomerul, spre deosebire de leziunile nodulare din diabet, care sînt limitate numai la un număr restrîns de lobuli. În stadiile incipiente, porțiunea centrolobulară apare îngroșată printr-un spor de matrice mezangială cu proliferarea celulelor mezangiale. Capilarele periferice sînt ectaziate cu îngroșări mai mult sau mai puțin uniforme. Într-un stadiu mai avansat în porțiunea centrală a lobulilor se găsesc noduli voluminoși acelulari de aspect hialin — granular aproximativ egali în volum. Unii glomeruli pot fi complet hialinizați cu formarea unor sfere omogene, similare cu cele din stadiul avansat al GNC (fig. 10.17, *a*, *b*).

În ME nodulii centrolobulari au o densitate apropiată de cea a MB, conținînd fibre al căror aspect este comparabil cu cel al fibrelor de colagen. MB capilară este îngroșată prin depozite subendoteliale.

TABLOUL CLINIC

În 30—35% din cazuri debutul clinic se face prin instalarea SN. În 1/3 din cazuri tabloul clinic inițial este acela al unui sindrom nefritic acut cu proteinurie, hematurie microscopică, cu sau fără HTA și IR. În alte cazuri există doar proteinurie cu hematurie.

Posibilitatea unei NGMP trebuie pusă în discuție în caz de GNA care nu evoluează spre vindecare sau care se ameliorează, însă persistă C_3-ul scăzut. De asemenea, atunci cînd GNA în faza acută prezintă un SN marcat sau persistent după prima lună de evoluție, anemie importantă, hiperazotemie și/sau C seric scăzut.

Perioada de stare se caracterizează în majoritatea cazurilor prin SN, care este prezent în 70—80% din cazuri și are caracter permanent sau tranzitor, cu hematurie (68%) deseori macroscopică, HTA moderată (33%) și IR (28—35%). IR apare de la debut, din primele săptămîni sau evoluează rapid progresiv spre IRC terminală. Anemia este prezentă în majoritatea cazurilor, însă nu pare să fie legată de IR, cel puțin în stadiul inițial. Diagnosticul clinic de NGMP poate fi pus în discuție la bolnavii cu o nefropatie aparent primitivă cu proteinurie intensă, sediment urinar de tip „nefritic" și scăderea C_3-ului seric.

MODIFICĂRI BIOLOGICE

La majoritatea bolnavilor C_3 este scăzut, paralel cu C total (CH 50). Primele componente ale C (C_{1q}, C_4 și C_1) pot fi scăzute la unii bolnavi. Se găsește în mod frecvent un factor capabil de a cliva C_3-ul (C_3 nefritic factor). În urină se pot găsi fragmente de C_3 și C_3-activat. O formă particulară de NGMP lobulară este *GN hipocomplementară*, considerată entitate clinică distinctă, datorită scăderii persistente și marcate a complementului seric. GN hipocomplementară descrisă pentru prima dată de

WEST şi colab. (1965) este mai frecventă la copii şi tineri. *Clinico-biologic,* se manifestă prin prezenţa inconstantă a edemelor, dar ulterior se poate dezvolta un SN. Proteinuria este constantă, de intensitate variabilă, cu caracter neselectiv, asociată frecvent cu hematuria microscopică. Evoluţia este gravă, în aproximativ 10 ani majoritatea cazurilor prezentînd HTA şi IR. Biologic, este caracteristic faptul că în tot cursul evoluţiei, C seric total sau C_3-ul arată o scădere permanentă şi intensă. Aceasta ar fi urmarea unei sinteze deficitare a $beta_1$ C-globulinei sau unui catabolism crescut al C_3, datorită prezenţei în serul sanguin a unui factor C_3-nefritic. Din punct de vedere **patogenetic,** este vorba de o nefropatie prin CIC în care intervine o activare directă sau pe cale alternă a fracţiei C_3.

EVOLUŢIA ŞI PROGNOSTICUL

Sînt foarte variabile, de la *remisiuni prelungite* urmate de obicei de *recăderi,* la evoluţii benigne cu proteinurie permanentă izolată moderată sau cu hematurie macroscopică recidivantă şi pînă la evoluţia *rapid progresivă* către IR terminală şi exitus. Evoluţia NGMP este însă în marea majoritate a cazurilor progresivă, iar remisiunile spontane şi complete sînt rareori întîlnite. După 10 ani de evoluţie doar 50% din bolnavi supravieţuiesc fără să necesite încă dializă sau transplantare renală. Prezenţa SN şi/sau a IR la descoperirea bolii indică un prognostic rezervat.

DIAGNOSTICUL ETIOLOGIC AL NGMP

În majoritatea cazurilor NGMP este primitivă, dar în unele cazuri poate intra în discuţie o etiologie secundară foarte variată (tabelul 5).

Tabelul 5

Cauze posibile ale nefropatiei glomerulare membrano-proliferative (modificat după WILSON)

I. *Primitive*
II. *Secundare*
Glomerulonefrita poststreptococică
LED
Boala mixtă a ţesutului conjunctiv
PAN
Purpura reumatoidă
Sindromul hemolitic uremic
Crioimunoglobulinemia mixtă
Supuraţii diverse
Endocardita infecţioasă
Hepatita cronică
Ciroza hepatică
Boli neoplazice
Malaria
Infecţii cu Candida sau Mycoplasma
Lipodistrofia parţială
Transplantarea renală

Scanned with OKEN Scanner

TRATAMENTUL NGMP

Nu există pînă în prezent o medicație care să arate o eficacitate demonstrabilă clinic, biologic sau anatomopatologic. Majoritatea drogurilor utilizate sînt deseori responsabile de complicații severe și deseori mortale, iar remisiunile observate uneori, de obicei rar, sînt cu mare probabilitate spontane.

Astfel, în majoritatea cazurilor, corticoterapia este ineficace și poate fi chiar nocivă datorită posibilității apariției unei HTA severe sau altor complicații. Imunosupresoarele sînt de asemenea, în majoritatea cazurilor, lipsite de eficacitate.

Unele rezultate pozitive (KINCAID-SMITH) pot fi obținute prin administrarea asociată, prelungită, de Ciclofosfamidă, anticoagulante (heparină) și antiagregante plachetare (dipiridamol). În unele cazuri se poate recomanda indometacina sau acidul acetil-salicilic, asociate cu dipiridamol. Plasmafereza a dat uneori rezultate.

După TR există riscul de recidivă al NGMP, dar deseori aceasta se produce fără manifestări clinice, fiind decelată doar histologic.

NEFROPATIILE GLOMERULARE PRIMITIVE CU DEPOZITE MEZANGIALE DE IgA și IgG (BOALA BERGER)

Frecvența acestei afecțiuni este importantă, reprezentînd aproximativ 20—25% din total NG primitive ale adultului. Apare mai rar la copii (10%) și predomină la sexul masculin.

MORFOPATOLOGIE

NG cu depozite mezangiale de IgA și IgG se caracterizează prin prezența de depozite difuze de IgA și IgG predominant mezangiale. Poate să fie asociată cu diferite forme de NG, cum ar fi NG cu leziuni minime (fig. 10.18). Mezangiul apare îngroșat, cu depozite voluminoase, care se colorează PAS pozitiv sau prin coloratia tricrom.

În IF aspectul predominant îl constituie depozitele difuze de IgA și IgG localizate în mezangiu și care ocazional se pot extinde la MB periferice. În unele cazuri distribuția poate fi focal-segmentară.

ME pune în evidență depozite dense osmiofile în matricea mezangială și de-a lungul MB. Celulele endotelio-mezangiale prezintă o ușoară hi-

Scanned with OKEN Scanner

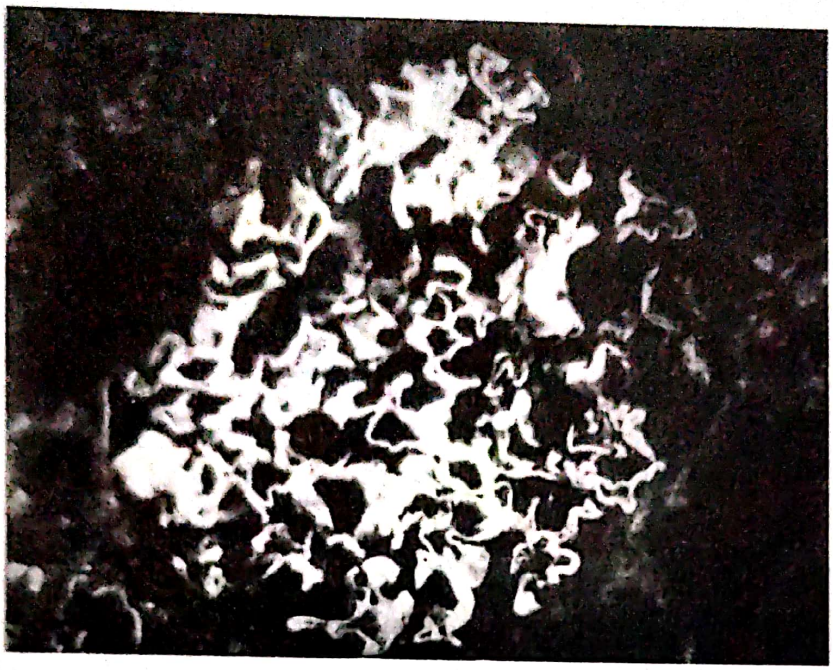


Fig. 10.18. Depozite difuze de IgG predominant mezangiale (Zollinger). Imunofluorescență.

pertrofie și discrete fuziuni ale proceselor podocitare. Inconstant se pot întîlni depozite subendoteliale, intramembranoase și subepiteliale.

Evoluția și prognosticul leziunilor. Biopsiile renale seriate au arătat uneori remisiunea completă a leziunilor după mai mulți ani de evoluție.

TABLOUL CLINIC

Debutul devine manifest prin hematurie, care apare la cîteva ore sau zile după o angină, amigdalită, otită, sinusită, abces dentar sau după un efort fizic intens și prelungit. Uneori nu poate fi incriminată vreo cauză declanșantă.

Hematuria este micro- sau macroscopică și poate fi izolată sau însoțită de dureri lombare sau disurie, are evoluție caracteristic recidivantă — la intervale variabile — iar între pusee persistă de obicei o hematurie microscopică și o proteinurie discretă.

În aproximativ 50% din cazuri se evidențiază numai o proteinurie (sub 1—2 g), descoperită de obicei întîmplător. În mod excepțional apare SN, care este discret și tranzitor sau un sindrom nefritic acut cu regresiune rapidă.

Alteori GN cu depozite mezangiale de IgA și IgG se manifestă cu HTA sau semne de IRC. Pot fi uneori asociate și alte semne clinice (stare de rău, febră, mialgii).

MANIFESTĂRI BIOLOGICE

IgA serice sînt crescute în peste 60% din cazuri, în timp ce IgG și IgM sînt normale. C_3-ul este normal sau ușor crescut, iar C_4 și C_3 PA sînt normale.

EVOLUȚIA

Este cronică, dar relativ favorabilă. Hematuria și/sau proteinuria pot dispare pentru un anumit timp, dar reapar ulterior. În aproape 1/3 din cazuri survine HTA moderată sau severă și mai rar IRC. În momentul în care apare creșterea permanentă a ureei și creatininei, evoluția este deseori spre IRC terminală.

DIAGNOSTICUL ETIOLOGIC

Diagnosticul bolii Berger poate fi suspectat clinic la bolnavii cu hematurie recidivantă neexplicată de alte cauze, dar diagnosticul trebuie confirmat prin biopsia renală cu studiul preparatelor în IF. Pare să fie utilă și biopsia cutanată efectuată la antebraț, care arată întotdeauna în IF depozite capilare de IgA și C_3.

În majoritatea cazurilor, boala Berger este o GN *primitivă*. În unele cazuri poate fi *secundară*, găsindu-se în asociere cu purpura reumatoidă (cu care prezintă unele asemănări, dar lipsesc semnele generale), ciroza hepatică, endocardita infecțioasă. Trebuie întotdeauna cercetată o asociere cu o infecție focală a căilor respiratorii superioare.

După TR poate apare recidiva bolii Berger în aproximativ 1/3 din cazuri, dar fără deteriorarea funcției renale.

PATOGENIA

Este neprecizată. Ar putea interveni CIC de talie mare, care nu pot fi filtrate la nivelul glomerulului și sînt fagocitate pe cale mezangială. Natura imunoglobulinei implicate (IgA) ar sugera o stimulare antigenică pe cale aeriană sau digestivă.

TRATAMENTUL

Nu există pînă în prezent un tratament codificat. Corticosteroizii și imunopresoarele nu sînt în general eficace. Indometacina poate duce uneori la diminuarea sau dispariția proteinuriei și hematuriei microscopice, care reapar însă ulterior, dar histologic depozitele persistă. Amigdalectomia sau tratamentul altor infecții focale duce uneori la diminuarea frecvenței hematuriilor macroscopice, însă proteinuria și hematuria microscopică sînt deseori persistente.

Scanned with OKEN Scanner

NEFROPATIA GLOMERULARĂ CU DEPOZITE DENSE ÎN MEMBRANELE BAZALE ALE RINICHIULUI (NG INTRAMEMBRANOASĂ)

Este o nefropatie cu caracter particular, în care apar leziuni atît în membranele bazale ale capilarelor glomerulare, cît și ale capsulei Bowman, tubilor renali și capilarelor peritubulare. În MO aspectul este asemănător cu al depozitelor „fibrinoide". Se găsește frecvent C_3 la nivelul depozitelor, dar lipsesc IgG și fibrinogenul.

MORFOPATOLOGIE

Cu toate că este considerată ca o formă histologică a NG membranoproliferative, pare să reprezinte o entitate aparte. Histologic, glomerulii prezintă îngroșări marcate ale MBG periferice, cu o proliferare evidentă a celulelor mezangiale și scleroză de variate intensități (fig. 10.19, *a, b*). Îngroșarea MB este produsă de depozite liniare de material intens argiro-

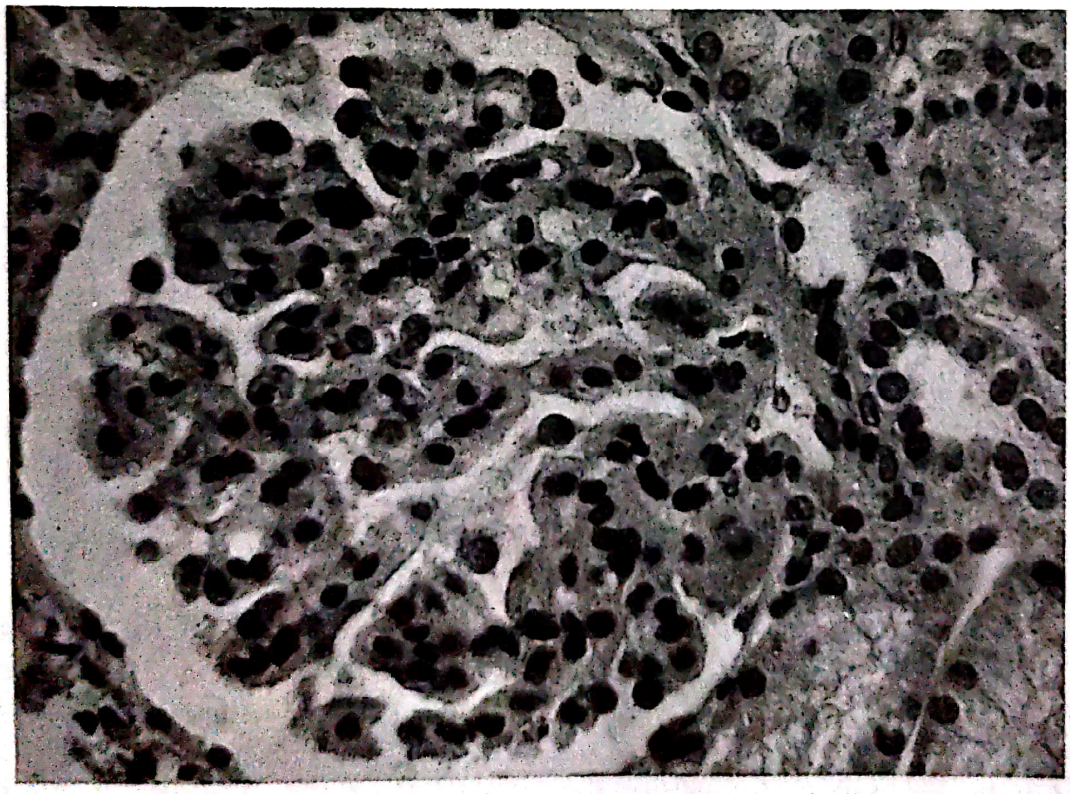


Fig. 10.19, *a*. Îngroșarea difuză a membranei bazale glomerulare cu proliferarea celulelor mezangiale.

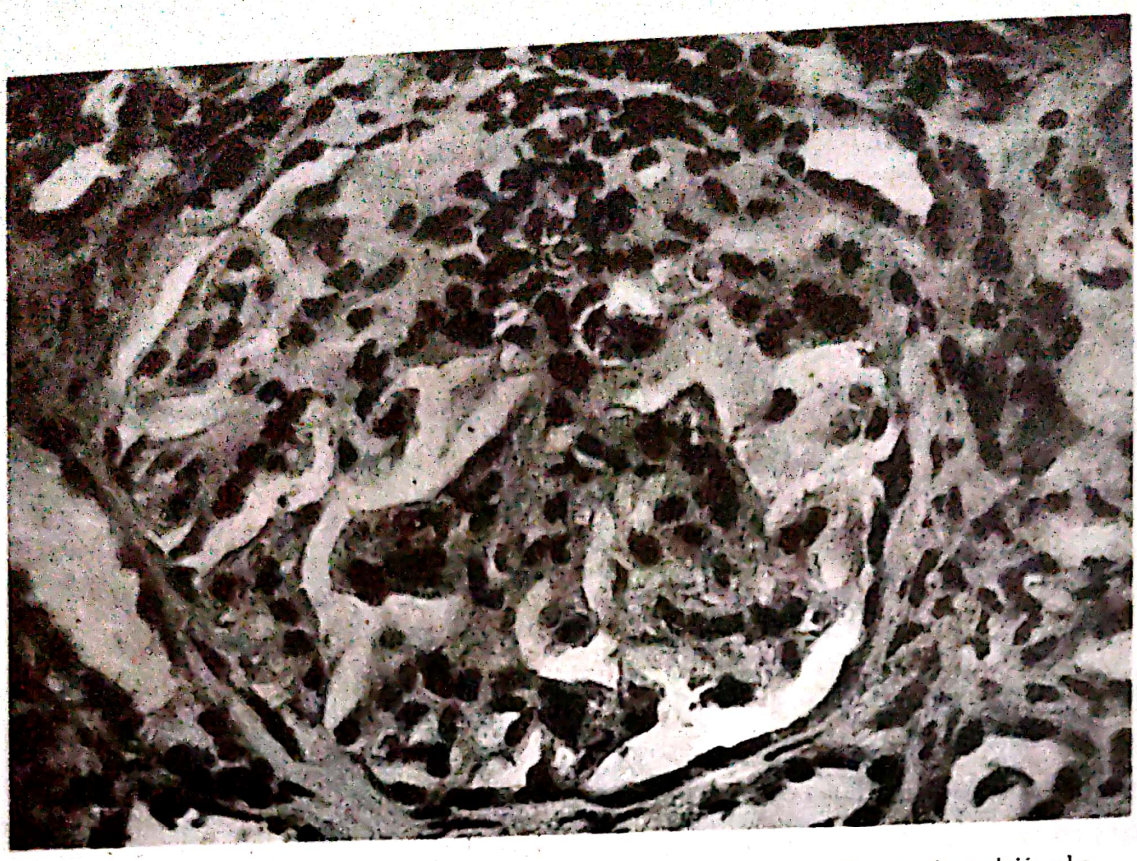


Fig. 10.19. b. Focare de sclero-hialinizare glomerulară cu sinechii ale capsulei și colapsul anselor capilare.

fil în grosimea laminei densa. Îngroșări focale prin material fibrinoid apar și la nivelul MB tubulare, ca și în capsula Bowman și vasele mici.

În IF s-a demonstrat o fixare inconstantă de C_3 și de IgG, IgM, IgA și fibrinogen sub formă de granule cu o distribuție focal-segmentară, de-a lungul MBG periferice, în mezangiu ca și în MB tubulară și în capsula Bowman.

În ME se constată o marcată îngroșare a MB capilare prin acumulări extensive de material dens, liniar sau micronodular, intramembranos (lamina densa) ca și în mezangiu și subendotelial. Materialul dens, intens osmiofil, este de asemenea prezent în MB a capsulei Bowman și a tubilor.

TABLOUL CLINIC

Apare ca o nefropatie primitivă cu evoluție lentă, dar cu posibilitatea de trecere spre IRC ireversibilă. Se traduce prin proteinurie persistentă, apariția SN la aproximativ 30% dintre bolnavi, hematurie macroscopică, frecvent însoțită de lombalgii sau de dureri abdominale paroxistice și rareori cu HTA. GN cu depozite dense în MB ale rinichiului duce la IR terminală în 50% din cazuri, de obicei exitusul survenind într-un timp scurt (sub 1 an). *Tratamentul* este ineficace.

Scanned with OKEN Scanner

NEFROPATIILE GLOMERULARE CU LEZIUNI NECLASIFICABILE

Nefropatiile glomerulare în stadiul avansat sau terminal sînt consecința evoluției diverselor forme anatomo-clinice ale NG cu manifestări clinice variate. Modificările structurale severe ale rinichiului în acest stadiu fac aproape imposibilă identificarea tipului de nefropatie glomerulară preexistentă. În stadiul avansat sînt frecvent asociate cu HTA, deseori severă. Funcția renală este global alterată. Evoluția este mai mult sau mai puțin rapidă spre IRC terminală, iar tratamentul este numai simptomatic.

MORFOPATOLOGIE

Macroscopic rinichii sînt micșorați în volum, avînd o greutate de 50—100 g. Suprafața subcapsulară este fin granulară, granulații care măsoară sub 3 mm diametru. Capsula este aderentă de suprafața corticalei, iar decapsularea se face cu greutate rupînd din parenchimul renal. Pe secțiune, corticala este mult subțiată și are culoare cenușie. Medulara și papilele prezintă puține modificări. Arterele arcuate și segmentele terminale apar proeminente cu pereții îngroșați. Bazinetul și calicele sînt normale, în contrast cu modificările pielo-caliciale din pielonefrita cronică.

Fig 10.20, *a*.

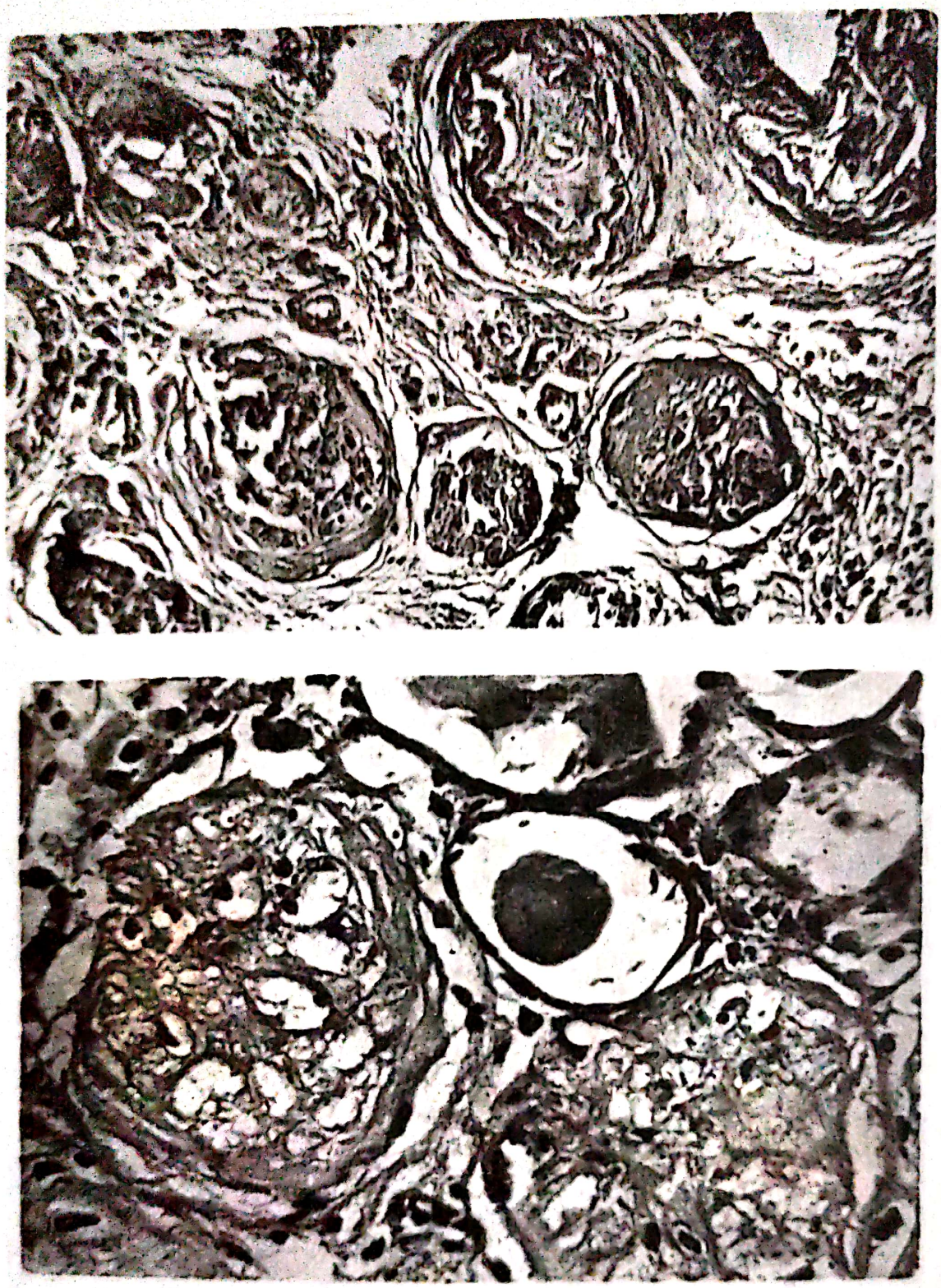


Fig. 10.20, *b, c.* Sclero-hialinizări glomerulare cu persistența unor glomeruli cu proliferare endocapilară ; hialinoza vaselor intralobulare, hialinoza glomerulilor cu atrofii și dilatări compensatorii ale tubilor renali.

Scanned with OKEN Scanner

Fig. 10.21. Îngroşări marcate ale membranei bazale glomerulare (MB), ME×12 000.

Scanned with OKEN Scanner

Microscopic apare un marcat polimorfism lezional, cu afectarea în grade variate a tuturor structurilor renale. Marea majoritate a glomerulilor prezintă leziuni de intensitate variabilă, care diferă de la un glomerul la altul. Un număr important de glomeruli apar cu hialinizări segmentare sau totale, fiind transformați în mici sfere omogene hialine acelulare. Leziunile glomerulare intermediare constau în proliferări endocapilare și extracapilare cu semilune fibrozate și simfize capsulare. Spațiul mezangial și MB capilare prezintă îngroșări de diferite grade. Numai un mic număr de glomeruli sînt indemni de leziuni sau au modificări minime (fig. 10.20, *a*, *b*, *c*).

În ME, glomerulii hialinizați apar ca niște agregate de material electronodens sau cu structuri fibrilare interanastomotice. La nivelul capilarelor glomerulare, MB este îngroșată (fig. 10.21), cu aspect dantelat. Tubii prezintă diferite grade de atrofie, unii fiind complet dispăruți, îndeosebi cei corespunzători glomerulilor hialinizați.

Atrofia tubilor este mai ales demonstrată în cazurile cu îngroșări ale arterelor renale, pe fondul hipertensiunii arteriale, deoarece tubii manifestă o susceptibilitate mai mare la ischemie decît glomerulii. Alți tubi sînt dilatați compensator cu frecvenți cilindri hialini, în raport cu gradul proteinuriei. Unii cilindri au un aspect brun, granular (cilindrii pigmentați). Aglomerări de polimorfonucleare se pot întîlni în lumenul tubilor, indicînd de obicei o infecție terminală. Ocazional apar frecvente hematii

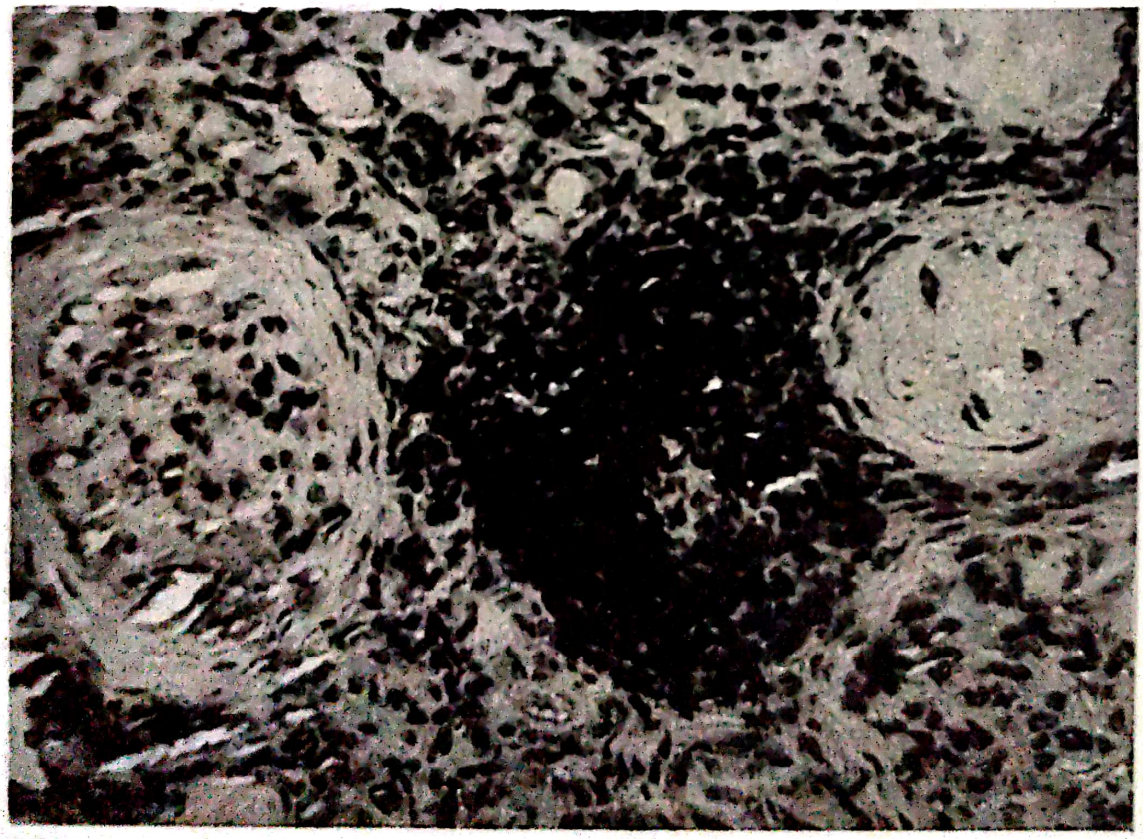


Fig. 10.22. Atrofii marcate ale tubilor cu fibroză difuză interstițială și agregate limfoplasmocitare.

Scanned with OKEN Scanner

în tubi, îndeosebi la bolnavii cu hipertensiune malignă terminală. În formele lobulare de tip membranos epiteliul tubular conține picături lipidice mai pronunțate în tubii contorți proximali.

Interstițiul este sediul unei fibroze fine difuze, mai discretă și mai uniformă decît cea din PNC. Interstițiul este populat cu infiltrate inflamatorii cronice de tip limfoplasmocitar (fig. 10.22).

Modificările arterelor interlobulare și arcuate se caracterizează prin fibroelastoza intimei arteriale, a cărei intensitate este legată de gradul hipertensiunii arteriale. În cazurile cu hipertensiune malignă se produc leziuni de arteriolonecroză.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL XI

Sindromul nefrotic

Sindromul nefrotic (SN) este caracterizat printr-un tablou clinico-biologic care apare în numeroase nefropatii glomerulare. Aceste nefropatii au ca element comun creşterea permeabilităţii capilare glomerulare, care duce la *proteinurie* bogată în albumină, antrenînd o hipoprotidemie cu hipoalbuminemie şi edeme.

Definiţia SN este relativ variabilă după diverşi autori, criteriile care definesc SN fiind :

a) proteinuria masivă, peste 3—4 g/24 ore ;

b) diminuarea protidelor serice totale sub 6 g%, cu scăderea albuminei serice sub 3 g% şi creşterea alfa$_2$-globulinelor peste 12% ;

c) de obicei hiperlipidemie peste 1 000 mg% şi hipercolesterolemie peste 300 mg% (dar modificările lipidice sînt variabile şi uneori lipsesc) ;

d) edeme mai mult sau mai puţin importante, de fapt singurul semn clinic al SN ; lipsa edemelor nu exclude diagnosticul de SN, care este denumit atunci SN „biologic".

În prezent, SN şi-a pierdut oarecum din importanţa sa. Aplicarea pe scară tot mai largă a biopsiei renale a arătat că SN nu reprezintă un diagnostic, deoarece poate traduce o mare varietate de leziuni renale care afectează glomerulii. SN implică însă cu certitudine un grad de atingere glomerulară, dar prezenţa sa nu poate caracteriza un anumit grup de NG. Numai semnele asociate, clinice şi biologice, atît renale cît şi extrarenale, precum şi leziunile histologice şi aspectele în IF pot permite caracterizarea precisă a unei astfel de NG asociată cu SN.

În practică este rareori posibil un diagnostic al substratului histopatologic pe baza anumitor particularităţi clinico-biologice ale SN. Totuşi, de exemplu, în cazul unui SN pur apărut la copil există cu cea mai mare probabilitate o NG cu leziuni minime.

În diverse NG, SN poate reprezenta :

a) singura manifestare clinico-biologică ;

b) numai o parte din manifestările multiple ale bolii ;

c) doar o manifestare limitată la o anumită perioadă de timp („episod nefrotic") din evoluţia unui tablou simptomatologic complex al unei NG.

ETIOLOGIA SN

Afecțiuni glomerulare dintre cele mai diverse pot duce la apariția SN, atunci cînd se însoțesc de alterații ale MBG și proteinurie importantă.

Aceste afecțiuni glomerulare pot fi datorate atît unor boli renale, cît și unor boli sistemice care afectează secundar rinichii. Natura bolilor renale sau generale care duc la instalarea SN poate fi extrem de variată, fiind de cauză infecțioasă, toxică, imuno-alergică, metabolică, circulatorie etc.

În fața diverselor și numeroaselor cauze ale SN, clasificarea etiologică a SN este dificilă. În general, se deosebesc :

A. *SN primitive* care au origine necunoscută și cuprind majoritatea cazurilor (peste 2/3 din SN) ;

B. *SN secundare* unor boli de cauză cunoscută sau unor entități anatomo-clinice bine delimitate, dar de cauză necunoscută. SN secundare reprezintă aproximativ 1/3 din SN.

A. **SN primitive.** Din punct de vedere practic, în acest grup sînt cuprinse în primul rînd NG primitive ale căror forme anatomo-clinice au fost descrise anterior. Sindromul nefrotic poate fi întîlnit în toate NG primitive, fiind însă deosebit de frecvent în NG cu leziuni minime, NG extramembranoase și NG membrano-proliferative.

B. **SN secundare.** Numărul afecțiunilor cu rol etiologic în SN este extrem de mare (tabelul 6), însă în practică SN secundare se observă mai frecvent în nefropatia amiloidică, diabetică și lupică.

Tabelul 6

Principalele cauze ale sindroamelor nefrotice secundare

1. **Boli generale :**
   - — diabetul zaharat,
   - — amiloidoza,
   - — LED,
   - — purpura reumatoidă,
   - — bolile neoplazice : cancere viscerale diverse (gastric, pulmonar, mamar, utero-ovarian, recto-sigmoidian, renal), și limfoame maligne (boala Hodgkin),
   - — disglobulinemiile (mielomul),
   - — PAN,
   - — sindromul Goodpasture,
   - — poliartrita reumatoidă.
2. **Unele nefropatii :**
   - — GNA poststreptococică,
   - — NG rapid progresivă,
   - — NG din endocardita infecțioasă,
   - — NG din toxemia gravidică primară.
3. **Boli infecțioase și parazitare :**
   - — infecțiile streptococice,
   - — sifilisul,
   - — malaria,
   - — infecțiile virale (herpes zoster, hepatita B etc.),

Scanned with OKEN Scanner

— filarioza,
— schistostomiaza.

4. **Intoxicații cronice :**
— penicillamina,
— probenecidul,
— fenilbutazona,
— metalele grele (Hg, Bi, Au),
— trimetadionul.

5. **Reacții alergice :**
— polen,
— înțepături de insecte (albine, păianjen), mușcătura de șarpe,
— vaccinuri, seroterapia,
— insecto-fungicide.

6. **Boli cardiovasculare :**
— tromboza venelor renale sau venei cave inferioare,
— pericardita constrictivă,
— insuficiența cardiacă congestivă cronică,
— insuficiența tricuspidiană.

7. **Anomalii genetice :**
— Sindromul Alport,
— SN familial,
— lipodistrofia.

8. **Alte cauze :**
— transplantarea renală.

PATOGENEZA

În sindromul nefrotic patogeneza nu este unitară. Dată fiind marea varietate a NG care pot duce la SN, trebuie să ne referim la patogeneza acestora. Cel mai frecvent este vorba despre un mecanism imunologic prin complexe imune circulante și mai rar prin anticorpi anti-MBG, alteori intervin mecanisme neprecizate (toxice, metabolice, degenerative etc.).

TABLOUL CLINICO-BIOLOGIC

Este deseori necaracteristic sau dominat de semnele clinico-biologice ale bolii de bază.

Debutul real al SN este greu de precizat. SN poate apare insidios, după un episod infecțios sau în afara acestuia. Debutul brutal („de la o zi la alta" sau „peste noapte") este mai rar întîlnit. Deseori, SN apare în cursul evoluției bolii de bază deja diagnosticată anterior (diabet, amiloidoză, LED ș.a.).

În practică, primul semn care atrage atenția asupra SN este apariția edemului. În alte cazuri, cu ocazia efectuării unor examene de urină, se poate evidenția un stadiu pur proteinuric care precede instalarea SN și care poate dura cîteva săptămîni sau luni. Edemul are intensitate variabilă, de la edem maleolar discret pînă la anasarcă. Poate fi moderat, fiind bine tolerat sau dimpotrivă sever, masiv, asociat cu revărsate pleurale, pericardice și/sau peritoneale.

Scanned with OKEN Scanner

Edemul periferic este de tip „renal", fiind alb, moale, deprimabil, mai accentuat la față dimineața și mai bine exprimat decliv, retromaleolar și pretibial în cursul desfășurării activității cotidiene.

FIZIOPATOLOGIA EDEMULUI NEFROTIC

Edemul nefrotic apare prin scăderea presiunii coloidosmotice (oncotice), la care se asociază retenția renală de sodiu și apă. Scăderea presiunii oncotice a plasmei este consecința pierderii de proteine plasmatice prin pereții glomerulari a căror alterare este punctul de plecare obligatoriu al oricărui SN.

Cea mai mare parte din proteinele plasmatice este constituită de serumalbumină (GM = 69 000), foarte hidrofilă, iar presiunea oncotică depinde în principal de concentrația acesteia. Scăderea presiunii oncotice favorizează deplasarea extravasculară a lichidului plasmatic și formarea edemelor. Acumularea edemelor duce la hipovolemie, care declanșează o serie de mecanisme reglatoare, printre care secreția de aldosteron, stimulată de sistemul renină-angiotensină, și eliberarea de hormon antidiuretic posthipofizar (ADH). Acești factori contribuie la producerea retenției renale de Na^+ și apă, proces în care rolul principal îl deține tubul contort distal.

SEMNELE GENERALE ALE SN

Sînt în general reduse. Se remarcă, în mod inconstant : HTA, paloare, tegumente uscate, unghii friabile, păr fragil, scăderea elasticității pavilionului urechii, semne digestive (grețuri, vărsături, diaree), simptome de bronșită, semne nervoase (oboseală, cefalee, anxietate, irascibilitate), amenoree, tulburări de dinamică sexuală și leziuni osoase (osteoporoză, osteomalacie).

SINDROMUL URINAR

Diureza este de obicei scăzută, bolnavii prezentînd oligurie (300—600 ml). Alteori, diureza este în limite normale sau, mai rar, apare chiar poliurie. Urina are uneori aspect alb spumos, opalescent, din cauza prezenței de proteine și lipide în urină.

Sedimentul Addis arată uneori existența unei hematurii discrete, microscopice, variabilă în funcție de tipul și intensitatea leziunilor glomerulare existente. Leucocituria, uneori prezentă, nu este caracteristică. Pot apare în sediment cilindrii granuloși sau grăsoși.

Ionograma urinară prezintă anumite caracteristici : Na^+ scăzut sub 45 mEq/24 ore, uneori ajungînd pînă la 1—2 mEq/24 ore ; K^+ crește în perioada de eliminare a edemelor ; Ca^{++} și Cl^- sînt scăzute.

Aldosteronuria este foarte crescută, putînd atinge valori de pînă la 20 de ori mai mari decît cele normale (care sînt pînă la 20 ng/100 ml). Lipiduria (normal 10—20 mg/24 ore) crește în SN pînă la 1 000 mg/24 ore.

Proteinuria, semnul cardinal al SN, este de intensitate variabilă (5—20 g/24 ore pînă la 40—60 g/24 ore). Proteinuria este influențată de FG și de concentrația plasmatică a albuminei (a cărei scădere marcată duce la scăderea proteinuriei), iar existența sa traduce o atingere extensivă a suprafeței de filtrare a glomerulilor care poate fi produsă prin :

a) *leziuni histologice* (NG proliferative, NGMP sau NGEM, amiloidoza renală și glomeruloscleroza diabetică etc.) sau

b) *tulburări de permeabilitate,* fără leziuni vizibile în MO și arătînd în ME fuziunea proceselor podocitare (NG cu leziuni minime).

În forma lezională, proteinuria este de obicei neselectivă, iar în cea prin tulburări de permeabilitate în mod obișnuit selectivă.

Studiile calitative asupra proteinuriei permit evaluarea gradului de alterare a permeabilității glomerulare prin determinarea clearance-ului fracțional al proteinelor excretate și prin măsurarea raportului dintre clearance-ul IgG (greutate moleculară = 150 000) și cel al transferinei (greutate moleculară = 88 000).

SEMNELE UMORALE ALE SN

Hipoprotidemia este un semn constant în SN, însă intensitatea sa este variabilă. Protidele totale pot fi scăzute pînă la 1/2 sau chiar mai puțin (normal 6,5—8 g% ; în SN sub 4 g%). Scad în mod deosebit serumalbuminele (normal 3—5,2 g% ; în SN, sub 3 g%, uneori sub 1 g%). Celelalte protide plasmatice prezintă modificări variabile. Transferina (siderofilina) este constant diminuată, iar lipoproteinele alfa$_2$ și beta, haptoglobinele și fibrinogenul sînt de obicei crescute.

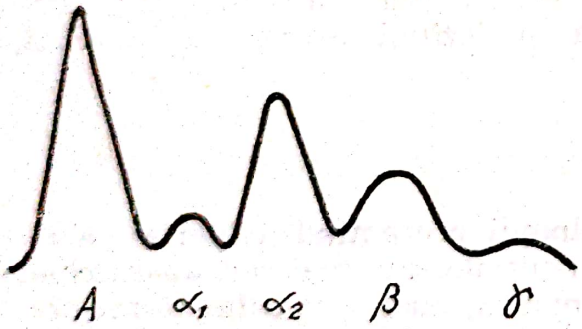


Fig. 11.1. Electroforeză serică pe hîrtie într-un caz de sindrom nefrotic.

Traseul electroforetic (fig. 11.1) este caracterizat prin : scăderea intensă a fracției albuminice, creșterea alfa$_2$-globulinelor peste 12% și creșterea beta-globulinelor, în timp ce gama-globulinele sînt variabile. Ultimele sînt mult scăzute, aproape absente în SN pur și sînt normale sau crescute în SN secundare prin LED și amiloidoză.

Raportul serumalbumine/globuline este constant diminuat (normal 1,2—1,6 ; în SN deseori sub 1).

Fracțiile complementului seric sînt de obicei normale în SN pur și primitiv cu leziuni minime, în amiloidoză și în tromboza venei renale și de obicei scăzute în SN cu leziuni extramembranoase, membrano-proliferative și lobulare. În SN foarte intense, chiar cu leziuni histologice lipsite de mare gravitate, activitatea globală a C poate fi scăzută prin diminuarea fracției C_{1q}.

Scanned with OKEN Scanner

Imunoglobulinele. IgG poate fi semnificativ scăzută.

Factorii hemostazei. Factorii V și VIII sînt de obicei crescuți, iar factorii XI, IX și XII în mod obișnuit scăzuți.

Mecanismul hipoprotidemiei. În apariția hipoprotidemiei intervine pierderea masivă de proteine în urină, precum și existența unor anomalii ale metabolismului protidic. Pierderea renală de albumină este în parte compensată de producția sa hepatică crescută. În ciuda acestui mecanism compensator, timpul de înjumătățire (T 1/2) al albuminei nou formate este scăzut (4—6 zile față de 11—12 zile cît este în mod normal), ceea ce sugerează o activitate catabolică, probabil renală, foarte crescută. Albumina filtrată este captată de citoplasma celulelor tubulare proximale și transferată printr-un proces de „atrocitoză". O parte din albumină este catabolizată în aminoacizii constituenți care reintră în „masa de schimb". O posibilă transudare de albumină spre lumenul intestinal, spațiile interstițiale și salivă este o ipoteză încă neconfirmată.

Hiperlipidemia este frecvent întîlnită în SN, fără să fie însă constantă. Lipidemia poate atinge uneori valori considerabile (normal : 580—680 mg % ; în SN 2 000—3 000 mg % sau chiar 5 000—6 000 mg %), interesînd toate fracțiile lipidice. Astfel, colesterolul crește aproape constant la valori de 400—1 000 mg %, păstrînd însă un raport echilibrat între fracția esterificată și cea neesterificată. Colesterolul poate fi uneori normal sau scăzut, chiar cînd există hiperlipidemie netă.

Fosfolipidele (FL) sînt crescute, însă în general într-o proporție mai mică decît colesterolul total. FL pot ajunge la 200—600 mg % (normal : 180—190 mg %).

Trigliceridele (TG) pot fi variabile, dar în general sînt crescute, ajungînd la 400—600 mg % (normal 50—185 mg %) sau chiar la 2 000—3 000 mg %. Creșterea lor este responsabilă de aspectul lactescent al serului.

Acizii grași neesterificați (FFA) sînt de obicei în limite normale sau scăzuți.

Se cunoaște că cea mai mare parte a lipidelor serice este legată de proteine, formînd molecule mari, denumite lipoproteine. În SN, hiperlipidemiei îi corespund modificări importante ale lipoproteinelor. De obicei, există o creștere mai mare a lipoproteinelor cu densitate mică (LDL) și foarte mică (VLDL).

În SN au fost descrise două tipuri de modificări : cazuri în care cele mai crescute sînt fracțiunile „ușoare", cu densitate sub 1 019, care ajung la concentrații de 7—8 g%, fracțiunile dense fiind normale sau aproape normale, și cazuri în care sînt perturbate mai ales proteinele mai grele, cu densitate 1 019—1 063, care ajung la 4—5 g %. Tipul cu lipoproteine ușoare pare să corespundă formelor mai severe.

Mecanismul hiperlipidemiei din SN nu este încă bine elucidat. S-a considerat că s-ar stabili un echilibru compensator între scăderea serumalbuminei și creșterea lipoproteinelor, dar această ipoteză a fost abandonată. Date mai recente arată că în stadiul prenefrotic este posibil ca hiperlipidemia să preceadă cu cîteva săptămîni scăderea proteinelor plasmatice. Hiperlipemia nu este însă constant prezentă. Intervin o serie de tulbu-

rări endogene, constînd în creşterea sintezei hepatice de LDL şi VLDL, mobilizare crescută din rezervele tisulare şi un posibil defect de utilizare periferică a lipoproteinelor serice sau o conversiune a VLDL în LDL.

O serie de date pledează şi pentru un rol direct al rinichiului asupra dezechilibrului serului în concentraţia de lipide, colesterol şi lipoproteine.

Oricare ar fi mecanismul implicat în patogeneza hiperlipidemiei, aceasta are o semnificaţie importantă, deoarece pare să fie unul din factorii care predispun la un proces de „ateroscleroză accelerată" (IBELS), manifestată prin insuficienţă coronariană precoce, infarct miocardic şi mortalitate precoce prin accidente vasculare cerebrale. Modificările profunde ale protidelor şi lipidelor plasmatice duc deseori la modificarea diverselor teste serice globale de „disproteinemie". În acest sens, VSH este întotdeauna accelerată, iar testele Kunkel, Gross şi Mac Lagan sînt pozitive, pierzîndu-şi semnificaţia diagnostică în cursul instalării unui SN.

ALTE EXAMENE BIOLOGICE

Substanţele azotate sanguine sînt în general în limite normale. Creşterea lor moderată poate indica un grad de IR „funcţională", datorită scăderii FG în urma hipovolemiei. IR progresivă şi ireversibilă se poate întîlni în SN impur.

Anemia este frecventă şi se datorează deseori scăderii fierului seric prin pierderea proteinelor de transport reprezentate de siderofilină şi ceruloplasmică, precum şi scăderii cuprului seric.

VSH, constant accelerată, este de obicei 80 mm în prima oră, iar valoarea sa este în funcţie de gradul hipoprotidemiei şi modificărilor fracţiilor protidice. VSH reprezintă un criteriu valoros de urmărire a evoluţiei şi apreciere a gravităţii SN.

Funcţia renală este păstrată în limite normale în SN pur cu leziuni minime şi SN din GN extramembranoasă. FG scade în SN impur şi este cu atît mai deficitară cu cît SN are drept substrat leziuni proliferative şi/sau sclerozante. FG scade progresiv şi devine mult alterată în majoritatea SN secundare : amiloidoză, glomerulosclerozăă diabetică, rinichi mielomatos, nefropatie lupică, glomerulonefrite cronice avansate.

Cînd IR globală complică evoluţia unul SN, proteinuria diminuă prin reducerea suprafeţei de filtraţie glomerulară în urma distrucţiei glomerulilor. În acelaşi timp, concentraţia proteinelor plasmatice poate creşte (în special a albuminelor), iar edemele dispar. Dispariţia SN nu este deci un element prognostic favorabil, decît în cazul în care FG se menţine în aceleaşi limite. Totuşi, proteinuria poate persista şi în stadiul avansat de IR, în caz de SN prin amiloidoză, glomerulosclerozăă diabetică sau glomerulosclerozăă focală.

Din punct de vedere practic, este important să se urmărească evoluţia spre IR prin cercetarea repetată a probelor funcţionale renale efectuate în afara puseelor edematoase. În SN secundare cu leziuni mai mult sau mai puţin severe, pe măsură ce regresează tabloul clinico-biologic de SN, pot apare pe prim plan HTA şi IR. În această situaţie prognosticul vital devine defavorabil.

Scanned with OKEN Scanner

FORME CLINICE

Sub raport clinic, SN se poate prezenta sub 2 forme principale : pur și impur.

1) *SN pur* se caracterizează prin proteinurie foarte selectivă, absența hematuriei sau hematurie microscopică redusă (de obicei sub 10 000/min), absența HTA, lipsa semnelor de IR organică, precum și a creșterii globulinelor serice.

Examenul histologic arată în MO glomeruli optic normali sau cu leziuni minime, iar în IF depozite de Ig sau C. Mai rar, SN pur poate prezenta ca substrat lezional NG extramembranoasă, amiloidoza renală sau alte NG. De menționat că, în unele nefropatii glomerulare, SN poate fi de tip pur, pentru ca în cursul evoluției să devină impur.

2) *SN impur* se caracterizează prin asocierea SN cu unul sau mai multe din următoarele elemente : proteinurie neselectivă, hematurie, HTA și/sau IR organică. SN impur poate apare atît în NG primitive cît și cele secundare. Examenul anatomo-patologic evidențiază aproape întotdeauna prezența unor leziuni glomerulare mai severe (NG proliferativă, NG membrano-proliferativă, NG lobulară, forme sclerozante, cu hialinizări ș.a.), sau leziuni sugestive unei NG secundare (amiloidoză, LED, diabet zaharat ș.a.).

3) *Alte forme clinice*

Pot fi separate diverse forme clinice, încadrate după alte criterii (modalitate de debut, evoluție) :

a) *SN recidivant* este un SN pur și primitiv care intră în remisiune completă timp de luni sau ani, după care reapare un tablou clinico-biologic identic, urmat de o nouă remisiune clinică și biologică.

b) *SN cu recăderi* poate fi observat în orice SN pur sau impur, primitiv sau secundar. SN intră în remisiune incompletă, iar ulterior boala își urmează cursul.

c) *SN la copil* este produs de cele mai multe ori (65—70%) prin NG cu leziuni minime. Se descriu diverse forme clinice în raport cu manifestările asociate (SN cu tulburări de nutriție, SN cu insuficiență tubulară) sau cu condițiile de apariție (congenital, familial, infantil).

EVOLUȚIA ȘI PROGNOSTICUL SN

În general, SN are o evoluție gravă, dar greu previzibilă în cazuri individuale. De cele mai multe ori apar pusee succesive, întrerupte de remisiuni. Principalele semne clinico-biologice nu permit să se prevadă în mod sigur evoluția, iar modificarea în dinamică a principalelor semne nu este întotdeauna paralelă. Edemul nu evoluează în strictă legătură cu proteinuria. Pe de altă parte, proteinuria poate dispare, în timp ce anomaliile plasmatice persistă și invers. Hiperlipidemia poate precede cu cîteva săptămîni hipoprotidemia, iar ulterior se poate ameliora înainte de reve-

Scanned with OKEN Scanner

nirea la normal a protidelor plasmatice, sau dimpotrivă poate persista în timp ce toate celelalte simptome au dispărut.

Hematuria trebuie considerată un semn important de apreciere a evoluției și gravității. Într-un SN pur, fără hematurie, este de așteptat o evoluție favorabilă, fiind vorba de obicei de leziuni glomerulare minime. Dar acest fapt nu este o regulă, deoarece pot fi și leziuni glomerulare avansate sau leziuni specifice, de exemplu în amiloidoza renală.

Existența HTA are întotdeuna o semnificație mai severă, iar instalarea sa în faza needematoasă a SN implică un prognostic rezervat.

Apariția semnelor de IR are de asemenea o semnificație severă. Este însă posibil ca IR să fie uneori reversibilă. Este astfel descrisă *IR precoce și reversibilă*, care survine de obicei în SN deosebit de intense și apare în momentul de constituire al edemelor sau după cîteva săptămîni de evoluție. Această IR apărută în perioada edematoasă nu este de obicei gravă și poate ceda rapid odată cu declanșarea diurezei prin corticosteroizi, saluretice sau perfuzii cu albumină. Este foarte probabil ca mecanismul apariției acestei IR să fie legat de hipoprotidemie, care produce scăderea presiunii oncotice a plasmei și hipovolemia. Este posibil ca și hiponatriemia secundară hiperhidratării intracelulare să intervină în acest mecanism. Alteori este însă vorba de *IR persistentă cu prognostic rezervat*. Un astfel de SN, deși poate fi mai puțin intens decît SN pur al „nefrozei lipidice", traduce deseori o agravare lezională a bolii de bază, mai ales dacă se asociază cu HTA.

Elementul cel mai important de apreciere a evoluției și prognosticului unui SN este examenul histopatologic după PBR. Astfel, identificarea unui tablou morfologic cu leziuni minime indică un prognostic bun. Evoluția și prognosticul sînt mai puțin favorabile în formele extramembranoase și mai ales proliferative, proliferativ-membranoase sau cu leziuni specifice (amiloidoză, diabet, LED).

Alteori, evoluția poate fi mai favorabilă în SN care apare ca o complicație în cursul evoluției nefropatiei gravidice sau purpurei reumatoide. În sfîrșit, evoluția este deseori sau de obicei favorabilă în SN care are drept cauză o intoxicație cu Hg sau alte metale grele, sau o stare de hipersensibilitate, în cazul în care poate fi suprimat agentul toxic sau alergenic.

EVOLUȚIA

Evoluția generală în SN poate fi schematizată astfel :

1. *Remisiunea completă* (5%), caracterizată prin dispariția tuturor semnelor de SN și remisiune *parțială* sau incompletă (40%), în care edemele dispar, iar proteinuria diminuă, dar persistă și pot surveni recăderi declanșate de diverși factori (infecții intercurente, eforturi fizice, regim normal sărat, vaccinare etc.). La unii bolnavi cu remisiune completă se poate considera că este vorba de *vindecare* numai după o observație mai îndelungată în care nu au apărut noi pusee sau recăderi, iar tabloul histologic s-a normalizat.

Scanned with OKEN Scanner

2. *IRC progresivă* într-un timp mai scurt sau mai îndelungat legată în primul rînd de nefropatia cauzală.

3. *Exitus* prin IR terminală sau prin diverse complicații (septice, trombo-embolice ș.a.).

COMPLICAȚIILE SN

În cursul evoluției SN pot surveni diverse complicații legate de tulburările fiziopatologice ale SN : hipotensiunea ortostatică, edemul pulmonar acut, denutriția protidică, cardiopatia aterosclerotică cu insuficiență coronariană și, mai rar, accidente convulsive, crize tetaniforme și crize dureroase abdominale. Dintre complicații, mai caracteristice par să fie *accidentele infecțioase* datorate deficitului mecanismelor de apărare imună și *tromboza venoasă* periferică și viscerială. Trombozele venoase, inclusiv tromboza venelor renale, apar relativ frecvent în SN din amiloidoză și NGEM. Complicații trombo-embolice pot surveni însă și în alte SN, mai ales în cele tratate cu corticosteroizi. În mecanismele hipercoagulabilității favorizînd tromboembolia sînt implicați factori multiplii : anomaliile lipidice, creșterea factorilor hemostazei (V, VIII, fibrinogen), creșterea numărului de trombocite și adezivității plachetare, deficitul F_3 antitrombinic (eliminat în urină odată cu proteinele, hemoconcentrația) și acțiunea CIC.

Tromboza venei renale poate fi diagnosticată pe baza unor semne clinico-biologice (prăbușirea FG, variații mari ale intensității proteinuriei, durere lombară, hematurie, glicozurie, acidoză renală tubulară hipocloremică), asocierea cu embolia sau infarctul pulmonar, precum și unele modificări radiologice (inegalitate de volum renal și asimetrie funcțională, amprente ureterale ale venelor colaterale, semne de tromboză a venei cave inferioare).

DIAGNOSTICUL

Diagnosticul pozitiv se bazează pe semnele cardinale ale SN (edeme, proteinurie, hipoprotidemie cu hipoalbuminemie și hiperalfa$_2$-globulinemie, hiperlipidemie cu hipercolesterolemie). Pot apărea însă dificultăți diagnostice, în special în perioadele de remisiune.

Diagnosticul diferențial. Pot fi schematizate două etape ale diagnosticului diferențial :

A) excluderea altor afecțiuni și B) diagnosticul etiologic al SN.

A) *Excluderea altor afecțiuni.* Diagnosticul diferențial trebuie făcut în primul rînd cu alte *afecțiuni edematoase asociate cu proteinurie și hipoproteinemie,* cum sînt : insuficiența cardiacă congestivă, ciroza hepatică decompensată vascular, cancerul hepatic cu ascită. În insuficiența cardiacă edemele sînt mai dure și cianotice, iar proteinuria nu depășește obișnuit 1—2 g/24 ore. Cazurile refractare se pot însă asocia cu un SN autentic. Ciroza hepatică decompensată se deosebește de SN prin istoric, datele examenului obiectiv al ficatului și teste funcționale hepa-

tice pozitive. În plus, colesterolul este normal sau scăzut, iar gama-globulinele sînt crescute. În cancerul hepatic, diagnosticul este sugerat de starea generală profund alterată, istoricul scurt cu denutriție și dureri, de creșterea beta- și gama-globulinelor și creșterea alfa-fetoproteinei.

Diagnosticul diferențial se mai face și cu afecțiunile care prezintă *edeme și hipoprotidemie* (edemul de carență, edemul cașectic, hipoproteidemia esențială), în care însă proteinuria este absentă. SN trebuie diferențiat și de mixedem, în care proteinuria lipsește, dar există semne clinico-biologice caracteristice.

B) *Diagnosticul etiologic al SN* este în general dificil. Trebuie analizate judicios : anamneza, starea clinică, datele biologice, semnele radiologice și datele oferite de biopsia renală. În multe cazuri diagnosticul nu poate fi precizat, rămînînd a fi susținut de tabloul morfopatologic.

Pot fi considerate drept *criterii de orientare* diagnostică :

a) *Vîrsta :* în funcție de vîrstă diagnosticul se orientează la copil către un SN cu leziuni minime. După vîrsta de 8 ani pot apare și SN primitive prin alte leziuni ca și SN secundare. La adulți și vîrstnici SN poate fi de origine diversă, însă foarte frecvent este secundar unei GNC sau altor cauze (amiloidoză, diabetul zaharat, LED, mielomul multiplu ș.a.) ;

b) *Sexul :* SN la o femeie tînără sugerează deseori natura lupică a nefropatiei glomerulare ;

c) *Antecedentele :* prezența sindromului nefritic indică posibilitatea unui SN prin GNC. Procesele inflamatorii cronice în istoric sugerează existența unui SN amiloid. O erupție facială fugace și manifestări articulare concomitente, ridică suspiciunea unui SN de origine lupică ;

d) *Sedimentul urinar :* absența hematuriei sau o hematurie moderată sugerează un SN pur cu leziuni minime sau un SN secundar amiloidozei ori glomerulosclerozei diabetice. Prezența unei hematurii intense poate indica un SN prin NG extramembranoasă sau prin leziuni avansate de tipul NG membrano-proliferative ;

e) *Tulburările protido-lipidice :* SN cu lipidemie normală și/sau creșterea gamaglobulinelor sugerează un SN prin NG lupică, amiloidoză sau NG focală sclerozantă ;

f) *Electroforeza proteinelor urinare.* Traseul de proteinurie selectivă sugerează un SN primitiv și pur, iar cel de proteinurie neselectivă un SN cu leziuni proliferative sau un SN secundar. Apariția unui traseu electroforetic de „paraproteinurie“ indică suspiciunea unui mielom multiplu ;

g) *Examenele de rutină.* Leucopenia la o femeie tînără sugerează un LED ; hiperglicemia, diabetul zaharat ; creșterea proteinelor serice totale și scăderea colesterolului, mielomul multiplu ; complementul seric normal sau crescut poate sugera un SN „metabolic“ din cursul amiloidozei sau glomerulosclerozei diabetice, sau un SN mecanic prin obstrucția venei renale, iar un complement seric scăzut un SN lupic, GNA sau GNC membrano-proliferativă ;

h) *Puncția bioptică renală,* urmată de examenul morfopatologic poate preciza diagnosticul de certitudine în amiloidoza renală și glomerulosclе-

roza diabetică, alteori este doar *sugestivă* sau *evocatoare,* cum ar fi în LED, dar *întotdeauna este utilă* pentru precizarea tipului lezional al unei NG primitive, stabilirea întinderii leziunilor glomerulare și aprecierea gradului afectării celorlalte structuri renale ;

i) *Diferențierea SN pur de cel impur,* pe baza datelor clinico-biologice, oferă de asemenea elemente orientative importante : SN pur indică o „nefroză lipoidică" sau o GN extramembranoasă, în timp ce SN impur indică prezența unor GN primitive cu leziuni diverse sau unor NG secundare.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL XII

Tratamentul nefropatiilor glomerulare primitive

Tratamentul NG primitive este deosebit de complex și prezintă mari dificultăți în aplicarea sa practică, iar rezultatele care se obțin în prezent sînt departe de a fi satisfăcătoare. Trebuie să ținem cont însă de faptul că NG primitive implică în majoritatea cazurilor riscul evoluției spre IRC terminală, stadiu în care supraviețuirea bolnavilor nu mai poate fi asigurată decît prin aplicarea dializei programate sau transplantării renale, domeniu terapeutic legat de anumite riscuri și avînd un cost foarte ridicat. Aceste considerații justifică aplicarea unui tratament precoce, care necesită evident depistarea și diagnosticul cît mai precis și complet al NG primitive, deoarece evoluția spre IRC poate fi încetinită sau în unele cazuri chiar oprită.

În prezent, alegerea terapiei se face mai mult pe baza unor criterii empirice. Cu toate cercetările efectuate, mecanismul de acțiune al substanțelor terapeutice de care dispunem este în mare parte necunoscut, iar administrarea multor medicamente este legată de complicații care pot avea o mare gravitate. Înainte de a se lua o decizie terapeutică, fiecare caz va trebui evaluat în parte pentru a se stabili dacă gravitatea bolii, stadiul evolutiv și prognosticul justifică această terapie. În această privință va trebui să ne conducem, pe de-o parte, după criteriul histologic, iar pe de altă parte, după criteriile clinico-biologice obișnuite. Astfel, de importanță majoră sînt proteinuria, HTA și IR.

Va trebui să ținem seama și de faptul că NG cronice, care evoluează cu proteinurie intensă (peste 3 g/24 ore) au în general o evoluție severă, indiferent de tipul histologic (cu excepția SN cu leziuni minime) și constituie deci o indicație terapeutică.

În ceea ce privește HTA și IR, apariția lor denotă un stadiu avansat al NG în care, cu rare excepții, tratamentul rămîne numai simptomatic. Pentru aprecierea evoluției va trebui să ne bazăm pe urmărirea dinamică a creatininemiei, care reprezintă un criteriu mai obiectiv și mai fidel decît ureea sanguină.

Scanned with OKEN Scanner

În cadrul terapiei NG primitive se poate realiza un tratament simptomatic şi un tratament „patogenetic" (în cazurile în care patogeneza NG este cunoscută).

TRATAMENTUL SIMPTOMATIC AL NEFROPATIILOR GLOMERULARE PRIMITIVE

Se adresează :

1. Sindromului nefrotic ;
2. HTA — care însoţeşte frecvent NG şi constituie o cauză de agravare a acestora şi
3. Insuficienţei renale cronice.

1. TRATAMENTUL SINDROMULUI NEFROTIC

Cuprinde în primul rînd tratamentul sindromului edematos, prin repaus, regim hiposodat şi diuretice.

Restricţia sodată este variabilă de la bolnav la bolnav, în funcţie de masivitatea edemelor şi de diureză. Regimul este indicat în toate cazurile, atît în perioada edematoasă cît şi în cea proteinurică, deoarece se pare că aportul de sare agravează proteinuria. Pentru stabilirea raţiei de sodiu ne putem conduce după determinarea natriuriei pe 24 ore, fiind necesară o restricţie de sodiu mai severă (200 mg/zi) în cazurile cu natriurie mult scăzută sau absentă.

Aplicarea diureticelor nu este indicată în toate cazurile. La bolnavii cu edeme moderate se va încerca în primul rînd eliminarea edemelor prin repaus şi regim dietetic cu restricţie de sodiu. Un tratament diuretic excesiv duce la o depleţie de sodiu, care poate accentua hipovolemia şi favorizează apariţia IR funcţionale. În alte cazuri, cu leziuni severe, poate apare chiar o agravare a IR organice. De asemenea, apar ca efecte secundare : hipotensiunea arterială ortostatică, crampe la nivelul muşchilor gambei, riscul de tromboză şi de embolie.

În cazurile cu edeme importante este necesar să se înceapă tratamentul cu diuretice antialdosteronice de tipul spironolactonei în doze de 400—600 mg/zi, pe o durată prelungită, evitîndu-se salureticele. Dacă edemele sînt refractare, asociate cu hiponatriemie şi diureză scăzută, se va administra şi Furosemid. Va trebui să ţinem seama că acţiunea intensă şi foarte rapidă a furosemidului poate produce deshidratare importantă şi accidente de colaps. Dacă şi în acest caz edemele sînt rezistente, se poate utiliza albumină umană desodată, 5%, în perfuzie (50 g/zi) timp de 1—2 săptămîni, pentru creşterea presiunii oncotice. Creşterea presiunii coloid-osmotice este însă tranzitorie, iar cea mai mare parte din albumină

Scanned with OKEN Scanner

se pierde prin urină. În cursul terapiei diuretice se va urmări evoluția ionogramei serice și urinare pentru a preveni dezechilibrele hidrolectrolitice. Uneori se pot asocia diuretice osmotice (Manitol 10% sau 20%).

Sindromul de carență proteică ce apare cînd proteinuria este masivă și îndelungată poate fi ameliorat printr-un regim dietetic hiperprotidic cu 1,5 pînă la 2 g protide/kgc/zi. Un regim excesiv de bogat în proteine nu este însă indicat, deoarece protidele se elimină urinar și proteinuria crește. Regimul trebuie să fie bogat în calorii, în aminoacizi esențiali și în vitamine. Protidele administrate trebuie să fie cu valoare biologică ridicată (carne, pește, pasăre, ouă, lapte, brînză de vacă, urdă, caș dulce ș.a.).

Sindromul anemic se corectează prin asigurarea aportului protidic și de aminoacizi, suplimentat cu preparate de fier ; transfuzia de sînge nu este indicată decît în caz de anemie severă (Hb sub 6 g/%, iar la vîrstnici sub 7 g/%).

Carența iodată sau calcică se corectează printr-un tratament substitutiv corespunzător.

Complicațiile trombo-embolice. Sindromul de hipercoagulare sanguină este frecvent întîlnit, iar riscul de trombo-embolie este accentuat de tratamentul diuretic masiv și de corticoterapie. Riscul este și mai mare în cazul în care serum-albuminele sînt foarte scăzute (sub 2,5 g %). În astfel de cazuri este indicat un tratament anticoagulant cu Heparină sau cu antiagregante plachetare (Persantin).

Riscul complicațiilor infecțioase, trebuie eliminat printr-o supraveghere atentă a bolnavului și prin depistarea la timp a infecțiilor. Este necesară precizarea tipului de germen și stabilirea sensibilității la antibiotice. Tratamentul „de acoperire" este discutabil, avînd dezavantajul de a selecționa tulpini sau specii bacteriene rezistente. Infecția cea mai frecventă este cea urinară, care trebuie rapid depistată și tratată corespunzător cu preparate lipsite de nefrotoxicitate.

2. TRATAMENTUL HIPERTENSIUNII ARTERIALE

Se consideră în prezent că la orice bolnav renal tratamentul HTA este deosebit de important ; HTA nefrogenică, la fel ca și HTA esențială trebuie tratată corect și insistent încă de la apariție, deoarece accelerează procesul de distrucție a parenchimului renal. Trebuie avut în vedere faptul că la aplicarea terapiei hipotensoare, în cazul în care valorile tensionale prezintă o scădere semnificativă, se poate produce o diminuare a FG care duce la o creștere a ureei și creatininei. În funcție de valorile FG la începerea tratamentului hipotensor, diminuarea FG și creșterea azotemiei pot fi de mică importanță. La bolnavii cu funcție renală mult alterată, pot apare însă consecințe mai severe. Dar, ca opțiune, este mult mai importantă scăderea valorilor tensionale, deoarece după cîteva săptămîni funcția renală are tendința de revenire la valorile anterioare, prezentate la începerea tratamentului.

Scanned with OKEN Scanner

Tratamentul se face ca și la alți bolnavi cu HTA, dar se va evita tratamentul diuretic masiv și prelungit, mai ales în fazele avansate de decompensare renală, deoarece poate duce la o depleție de sodiu și la accentuarea disfuncției renale. Se va contraindica guanetidina, mai ales la bolnavii cu IR.

Se preferă beta-blocantele (Propranololul) asociate la nevoie cu alfa-metil-DOPA, hidralazina și clonidina, în HTA severă. Se pot asocia și alte hipotensoare care nu scad FPR (Prazosinul, Minoxidilul). Toate aceste hipotensoare pot fi utilizate și în tratamentul HTA secundare unor NG ajunse în stadiul de IRC.

În caz de HTA malignă, tratamentul hipotensor energic se va institui chiar cu riscul creșterii azotemiei sau prăbușirii diurezei pînă la anurie, care necesită aplicarea tranzitorie a dializei, deoarece frecvența apariției complicațiilor și accelerării IR este foarte ridicată în cazul în care HTA evoluează netratată.

3. TRATAMENTUL SIMPTOMATIC AL INSUFICIENȚEI RENALE CRONICE

În cazul NG cu IRC, tratamentul va trebui individualizat și adaptat formei clinice și stadiului evolutiv al decompensării renale. În cadrul tratamentului conservator al IRC se recomandă o serie de *măsuri generale :*

— limitarea activității fizice curente și perioade prelungite de repaus în raport cu stadiul evolutiv și eventualele complicații (HTA, insuficiența cardiacă, anemie etc.) ;

— evitarea expunerii la frig și a infecțiilor intercurente ;

— combaterea tulburărilor digestive (constipația) ;

— supravegherea funcției aparatului circulator pentru depistarea precoce a HTA și insuficienței cardiace ;

— evitarea factorilor toxici medicamentoși și în special a antibioticelor cu nefrotoxicitate cunoscută ;

— evitarea intervențiilor chirurgicale care nu reprezintă o necesitate vitală ;

— interzicerea strictă a vaccinărilor.

Regimul dietetic trebuie să fie astfel recomandat încît să asigure nevoile energetice și să mențină o stare de nutriție compatibilă cu o activitate cît mai apropiată de normal. Nu există un regim standard, acesta trebuind adaptat permanent stadiului evolutiv și eventualelor complicații ale IRC.

În *stadiul compensat,* alimentația va fi cît mai apropiată de normal, asigurîndu-se un aport caloric corespunzător vîrstei și activității bolnavului. Se va asigura un aport echilibrat al principiilor alimentare (glucide, lipide, protide). Trebuie subliniat că nu se vor face restricții protidice în acest stadiu, deoarece o restricție inutilă și mai ales prelungită

Scanned with OKEN Scanner

duce la denutriție protidieă și la deteriorarea funcției renale. Aportul de lichide și sare va fi în limite normale, fiind indicată o restricție hidrosodată numai la bolnavii cu NG care prezintă HTA, SN sau insuficiență cardiacă.

În *stadiul decompensat,* aplicarea regimului dietetic devine dificilă, și aceasta cu atît mai mult cu cît este vorba de un stadiu mai avansat. Aplicarea corectă a regimului dietetic are însă o importanță esențială, deoarece se pot obține rezultate favorabile, se poate încetini evoluția spre IR terminală și se poate asigura bolnavilor o stare generală relativ bună în majoritatea cazurilor și pentru un timp îndelungat. Pentru a se obține aceste rezultate, dieta va fi controlată clinic și biologic și adaptată fiecărui caz în parte.

Asigurarea unui aport caloric optim (de cel puțin 35 kcal/kgc/zi) asigură un metabolism proteic echilibrat. Din nefericire, asigurarea aportului caloric este greu de realizat datorită tulburărilor digestive (inapetență, grețuri, vărsături). În aceste condiții, organismul face apel la substanțele tisulare proprii pentru a-și acoperi necesarul caloric și protidic și există tendința la creșterea catabolismului azotat.

În principiu, 40% din aportul caloric trebuie asigurat de glucide și 30% de lipide (în special grăsimi polinesaturate). În ceea ce privește aportul protidic, acesta trebuie adaptat posibilităților de excreție renală din faza respectivă. Fixarea rației protidice trebuie să țină seama de două condiții, în parte contradictorii : rația protidică să fie pe de o parte cît mai ridicată pentru evitarea denutriției protidice, iar pe de altă parte, să fie scăzută pentru diminuarea producției de uree și menținerea unui nivel seric al ureei sub 200 mg%.

Aplicarea unei restricții protidice adecvate duce la ameliorarea sindromului uremic și în primul rînd a tulburărilor digestive, paralel cu scăderea concentrației ureei sanguine, în timp ce o restricție prea severă poate duce inițial la scăderea azotemiei, dar ulterior se constată o creștere și mai marcată a substanțelor azotate prin prăbușirea funcției renale restante, paralel cu instalarea progresivă a unei stări de denutriție protidică.

În limitarea rației protidice trebuie să se țină seama de *minimul proteic necesar* denumit și *rația minimă necesară* și în același timp de valoarea biologică a proteinelor recomandate. Astfel, în cazul cînd se recomandă un „regim protidic selecționat", în care aportul este asigurat exclusiv de proteine animale cu valoare biologică ridicată, minimul proteic necesar este de 20—30 g/zi. În cazul în care aportul protidic este realizat din proteine neselecționate, minimul protidic necesar va fi de 40 g/zi. O restricție protidică severă nu se recomandă decît pe o durată de timp limitată, cel mult de cîteva săptămîni și este indicată la bolnavii care prezintă episoade de agravare temporară sau la cei pregătiți în vederea aplicării unui program de hemodializă cronică.

Stabilirea rației protidice se va face în funcție de gradul retenției azotate (uree și creatinină sanguină) și scăderea FG (C_{cr}). De regulă, nu este însă recomandabilă o rație protidică sub 30 g/24 ore.

Scanned with OKEN Scanner

La un adult de 70 kg, raţia proteică poate fi calculată conform tabelului 7.

Tabelul 7

Tabel de orientare în stabilirea raţiei protidice în funcţie de gradul insuficienţei renale

Uree sanguină (mg %)	Creatinină sanguină (mg %)	Clearance cu creatinină (ml/min)	Protide g/kgc/zi
100	3	40	1
100—200	3—6	40—20	0,5—0,6
100	>6	20—10	0,35—0,40

Odată stabilită raţia de protide, alegerea alimentelor se va face ţinînd seama ca cel puţin 1/2 din raţie să fie asigurată de alimente care conţin protide cu valoare biologică ridicată, cum sînt laptele şi derivatele sale, carnea, păsările, peştele, ouăle. Se va recomanda bolnavilor consultarea unor tabele cu conţinutul proteic al alimentelor.

În stadiile avansate de IRC, cînd C_{Cr} ajunge la 5—10 ml/min, restricţia protidică nu mai poate menţine echilibrul azotat. În această fază se poate încerca aplicarea unei terapii dietetice bazată pe un aport de aminoacizi esenţiali ca sursă exclusivă de azot alimentar (regimul „italian" GIOVANNETTI-MAGGIORE ; administrare de aminoacizi pe cale i.v. sau de derivaţi cetonici şi hidroxilaţi ai aminoacizilor esenţiali). Aceste diete pot ameliora temporar sindromul uremic, dar în stadiul terminal, cînd FG este sub 5 ml/min nici un regim dietetic nu mai reuşeşte practic să menţină concentraţia ureei sanguine sub 300 mg %, bilanţul azotat devine negativ, apare o denutriţie protidică gravă şi survin numeroasele complicaţii ale uremiei.

Aportul de *lichide* trebuie adaptat volumului urinar. În stadiul avansat al IRC, aportul lichidian se va stabili pe baza bilanţului hidric, raţia permisă fiind egală cu diureza la care se adaugă pierderile extrarenale. În stadiul oliguric se poate încerca o *cură de diureză* numai la bolnavii cu C_{Cr} peste 10 ml/min şi care nu prezintă HTA sau edeme.

Cantitatea de *sare* recomandată va trebui adaptată capacităţii de excreţie a Na^+, care la majoritatea bolnavilor este mult timp păstrată. În stadiul avansat însă, excreţia de Na^+ devine relativ fixă, iar în stabilirea raţiei de sodiu va trebui să ne conducem după determinarea excreţiei sodiului în urina de 24 de ore. Se va face restricţie hidro-salină (de regulă sub 2 g NaCl/zi) la bolnavii cu NG în stadiul de IRC care prezintă HTA, insuficienţă cardiacă sau edeme, precum şi la toţi cei cu oligurie marcată. În unele cazuri este necesară recomandarea unei cantităţi mai mari de sare (4—6 g NaCl/zi sau mai mult), la bolnavii care au tendinţă la pierdere de sare prin urină (în special nefropatii interstiţiale asociate cu NG sau chiar unele forme particulare de NG).

În cadrul *tratamentului simptomatic* este necesară corectarea tulburărilor hidro-electrolitice, tratamentul acidozei uremice, tulburărilor me-

Scanned with OKEN Scanner

tabolismului fosfo-calcic, tratamentul tulburărilor cardio-vasculare (HTA, insuficiența cardiacă), anemiei (feroterapie, transfuzii), tulburărilor neurologice, digestive, cutanate ș.a.

Tratamentul conservator este capabil să amelioreze în mare măsură tulburările bolnavului uremic și de multe ori poate încetini evoluția bolii, asigurînd o capacitate parțială de muncă pînă în stadiile avansate. Evoluția progresivă a NG și IR, datorită distrugerii populației nefronice ajunge însă la un moment în care toate metodele tratamentului conservator devin ineficace și bolnavul sucombă în comă uremică sau prin diverse complicații.

În ultimele decenii, progresele nefrologiei au făcut însă posibilă prelungirea vieții bolnavilor și eliminarea, cel puțin în mare parte, a anomaliilor și tulburărilor IRC terminale, prin aplicarea metodelor de suppleere a funcției renale : dializa cronică (hemodializa și dializa peritoneală) și transplantarea renală.

TRATAMENTUL „PATOGENETIC" AL NEFROPATIILOR GLOMERULARE PRIMITIVE

Tratamentul „patogenetic", denumit de unii autori și „specific", pornește de la datele cunoscute în prezent în legătură cu mecanismele patogenetice ale nefropatiilor glomerulare.

Majoritatea NG se produc prin mecanisme imune (fie prin Ac anti-MBG, fie prin CIC), în timp ce un număr redus de NG se produc prin alte mecanisme.

Numeroase cercetări au căutat să precizeze posibilitățile de a interveni în mecanismele imune, precum și mijloacele practice care pot fi aplicate.

Pentru a putea împiedica dezvoltarea procesului inflamator glomerular, consecință a reacției imune, principalul obiectiv ar trebui să fie împiedicarea reacției Ag-Ac sau suprimarea antigenelor responsabile, respectiv combaterea producerii de anticorpi.

a) În ceea ce privește *Ag responsabil,* acesta este de natură extrem de diversă, și în practică rămîne deseori necunoscut. Cercetarea Ag cauzal rămîne însă o obligație permanentă, deoarece suprimarea Ag sau diminuarea concentrației sale în organism pot avea efecte terapeutice importante. Ag fiind deseori legat de o infecție bacteriană, virală sau parazitară, tratamentul antiinfecțios (antibioterapie, chimioterapie, asanarea focarelor) reprezintă o măsură terapeutică eficientă. Alteori, Ag poate fi legat de prezența unui cancer, îndepărtarea Ag realizîndu-se prin terapia bolii de bază.

b) *Combaterea producției de Ac* poate fi încercată fie prin corticosteroizi sau imunosupresoare, fie prin îndepărtarea Ac nocivi prezenți în circulație prin plasmaferează.

Scanned with OKEN Scanner

În privința măsurilor de combatere a intervenției anticorpilor, rezultate bune se pot obține în NG prin Ac anti-MBG, în timp ce aplicarea acestor măsuri în NG prin CIC are indicații discutabile. Teoretic, ar trebui modificat raportul dintre Ag și Ac pentru a favoriza producerea complexelor Ag-Ac cu greutate moleculară mare, care sînt fagocitate de sistemul reticulo-endotelial, sau pentru a favoriza formarea unor complexe imune mici care precipită și sînt eliminate fără a mai ajunge la nivelul glomerulului.

c) S-a încercat stimularea epurării CIC prin *imunostimulare* cu Levamisol, Chorynebacterium parvum, vaccin BCG etc., sau prin acțiunea asupra mediatorilor vasoactivi care favorizează depunerea CI (de exemplu inactivarea histaminei prin antihistaminice). Nu s-au obținut însă rezultate satisfăcătoare prin aceste metode terapeutice.

d) Un alt obiectiv de mare importanță, și care poate fi realizat într-o oarecare măsură în practică, este aplicarea unor măsuri de influențare a diverselor *mecanisme intermediare* și a efectelor nocive ale reacției Ag-Ac la nivelul glomerulului. Intervenția asupra mecanismelor intermediare implicate în conflictul declanșat de reacția Ag-Ac poate fi schematizată, după locul acțiunii, la mai multe nivele :

1. *Inhibarea sistemului complementar,* deși foarte importantă teoretic, este greu de realizat în practică. Heparina și heparinoidele au acțiune anticomplementară, dar redusă și numai la aplicarea în doze mari.

2. *Inhibarea acțiunii leucocitelor,* în special a *polimorfonuclearelor,* care au rol important în fenomenul inflamator poate fi obținută prin mai multe mijloace :

— administrarea de medicamente citotoxice care diminuă numărul leucocitelor ;

— corticosteroizi, Indometacina, Colchicina ș.a., care inhibă chemotactismul și puterea fagocitară a PMN ;

— antimalarice de sinteză și corticosteroizi, care stabilizează membrana lizozonală ;

— cromoglicatul de sodiu, care împiedică degranularea bazofilelor ;

— antihistaminicele, antiserotoninicele și antiprostaglandinicele, care acționează asupra mediatorilor substanțelor proinflamatoare eliberate de PMN.

3. *Acțiunea asupra coagulării* constituie un element terapeutic eficace în NG la care intervine coagularea intraglomerulară și este realizabilă prin administrarea de Heparină i.v. sau s.c. și uneori prin antivitamine K.

4. *Acțiunea asupra trombocitelor* prin antiagregante plachetare, ca : Aspirină, Dipyridamol, Sulphynpirazonă, Cyproheptadin etc.

5. *Acțiunea antiinflamatoare complexă* (inhibarea chemotactismului și fagocitozei, acțiune antiagregantă plachetară, modificarea permeabilității MBG, acțiune antiproteinurică, inhibarea sintezei prostaglandinelor și stabilizarea membranelor lizozomale) prin antiinflamatoare nesteroidiene (indometacina și diverși derivați de acid profenic, niflumic, buclo-xic etc.).

Scanned with OKEN Scanner

Mijloacele terapeutice de realizare a tratamentului „*patogenetic*“ sînt multiple. Cele mai importante sînt reprezentate de :

1. Corticosteroizi ; 2. Imunosupresoare ; 3. Antiinflamatoare ; 4. Anticoagulante ; 5. Antiagregante plachetare ; 6. Plasmafereză.

1. Corticosteroizii

Există în practică tendința de aplicare pe scară largă a corticosteroizilor în tratamentul NG, dar experiența ultimilor ani, bazată pe rezultate verificate histologic și strict controlate de numeroși autori, a arătat că indicațiile corticoterapiei trebuie limitate numai la cazuri bine precizate diagnostic.

Mecanismul de acțiune este numai în parte cunoscut : efectul poate fi imunodepresor, dar mai ales antiinflamator, intervenind în numeroase faze ale procesului inflamator.

Posologie. Preparatul corticosteroid cel mai utilizat în practica nefrologică este Prednisonul și, în parte, Prednisolonul pe cale orală sau i.v. Aplicarea terapiei pe cale orală se face sub forma unui tratament de atac și a unui tratament de întreținere.

Tratamentul de atac cu Prednison se face pe cale orală cu doze mari, de 1 mg/kgc/zi la adulți și adolescenți (50 mg/m^2 suprafață corporală) sau 1,5 mg/kgc/zi la copii mari și 2 mg/kgc/zi la copii sub 10 ani.

Doza zilnică se va administra în două prize sau o singură priză dimineața. Doza de 48 de ore se va administra într-o priză unică, în zile alternative, pentru evitarea manifestărilor de hipercorticism. Durata tratamentului de atac este variabilă după forma anatomo-clinică a NG, fiind în general de 4—6 săptămîni.

Tratamentul de întreținere se face prin reducerea lentă și progresivă a dozelor inițiale, la început cu cîte 5 mg/săptămînă, pînă la 50% din posologia inițială, după care reducerea dozelor se face cu 2,5 mg, apoi cu 1 mg/săptămînă, pînă la doza tratamentului de întreținere (5—20 mg/zi) care va fi continuată cîteva luni pînă la 2—3 ani.

Administrarea *i.v. de metil-prednisolon* solubil în doze masive. Tehnica tratamentului constă în perfuzia i.v. rapidă de metil-prednisolon (1 000 mg/24 ore) în soluție glucozată, la interval de 48 ore, doza totală fiind de 3—11 g. Această schemă de tratament poate fi urmată de corticoterapie aplicată după schema obișnuită.

Efecte secundare. În tot cursul tratamentului bolnavul trebuie supravegheat clinic și biologic, controlîndu-se : greutatea, TA, eventuala apariție a unor semne cutanate, digestive, musculare, osteoarticulare, endocrine și psihice ; diureza, ureea și creatinina, uricemia, glicemia, ionograma serică. Se vor mai efectua controale periodice radiologice (radioscopie toracică, pasaj baritat, radiografii osoase), electrocardiografice și oftalmologice.

Efectele secundare și complicațiile corticoterapiei pot fi numeroase : ulcerul gastro-duodenal, hemoragii și perforații digestive, HTA, creșterea azotemiei, accentuarea edemelor, hipopotasemie, manifestări de hipercorticism (facies lunar cu eritroză, vergeturi, obezitate facio-tronculară, acnee, hiperglicemie, glicozurie), tulburări de creștere,

Scanned with OKEN Scanner

osteoporoză, diminuarea masei musculare, tulburări neuro-psihice, trombo-embolice, vizuale (cataractă posterioară, glaucom), diabetul steroidian, scăderea rezistenței la infecții (infecții intercurente, reactivarea unui focar tuberculos) etc.

Contraindicațiile pot fi :

a) *absolute :* psihoze acute ; infecții virale severe, herpes cornean, vaccinarea antivariolică ; infecții micotice diseminate ; infecții septice de focar, artrite cu piogeni ;

b) *relative :* tuberculoză, atît activă cît și stabilizată ; ulcer gastro-duodenal ; diabet zaharat ; hipertensiune arterială severă ; stadiul decompensat (azotemic) al IR ; amiloidoza, glaucomul ; epilepsia ; osteoporoza ; trombo-embolismul ; sarcina.

2. Imunosupresoarele

Dintre numeroasele substanțe imunosupresoare, în nefrologie se utilizează un număr redus de droguri, care fac parte din două grupe de substanțe :

a) *agenți alchilanți,* care acționează prin inhibarea diviziunii celulare direct asupra ADN-ului, dintre care se folosesc :

— CICLOFOSFAMIDA (Endoxan) care se administrează pe cale orală în doze medii de 1—2 mg/kgc/zi ;

CLORAMBUCILUL (Leukeran), oral, în doze medii de 0,2 mg/kgc/zi ;

b) *antimetaboliți,* care acționează inhibînd sinteza acidului dezoxiribo-nucleic în diferitele etape, dintre care se utilizează :

— AZATHIOPRINA (Imuran, Imurek, Imurel), oral, în doze medii de 2—3 mg/kg c/zi.

Durata tratamentului imunosupresor este în funcție de rezultatele obținute, de efectele secundare și de eventualele riscuri legate de aplicarea acestei terapii, fiind în medie de 6—8 luni, pentru agenții alchilanți și chiar de 1—2 ani pentru azathioprină.

Efectele secundare și complicațiile sînt reprezentate de :

— accidente hematologice (leucopenie, aplazie medulară), care pot fi prevenite prin control hematologic săptămînal și întreruperea tratamentului (cînd scăderea ajunge sub 3 milioane/mm^3 pentru hematii, 3 000/mm^3 pentru leucocite și 100 000/mm^3 pentru trombocite), precum și prin asocierea corticoterapiei în doze mici de 15—20 mg/zi ;

— accidente infecțioase (bacteriene, virale sau micotice), care pot fi prevenite prin tratarea sau asanarea infecțiilor de focar înainte de începerea terapiei și administrarea unui antibiotic pe cale orală ;

— alte accidente : tulburări digestive (anorexie, grețuri, pirozis, vărsături), cutanate (alopecie reversibilă, după ciclofosfamidă) ; erupții, cistită hemoragică ; amenoree tranzitorie ;

— complicații la distanță : tulburări ale fertilității (azoospermie definitivă), acțiune carcinogenă cu riscul apariției unor hemopatii maligne, limfoame sau cancere viscerale (în caz de tratament prelungit) și acțiune teratogenă.

Scanned with OKEN Scanner

3. **Antiinflamatoarele**

Dintre antiinflamatoare se utilizează în special *indometacina* (Indocid) care are acțiune antiproteinurică (prin modificarea nespecifică a MBG), antiinflamatorie și antitrombotică. Indometacina se utilizează pe cale orală, fracționat, în timpul meselor, în doze de 2—3 mg/kgc/zi sau sub formă de supozitoare la bolnavii cu toleranță digestivă scăzută (50 mg de 3 ori pe zi).

Durata tratamentului. Indometacina trebuie administrată în mod prelungit, luni sau ani de zile.

Mai pot fi utilizate și alte antiinflamatoare : antimalarice de sinteză (Clorochina 300—400 mg/zi, hidroxiclorochina 600—800 mg/zi), sărurile acidului profenic (Profenid, 200—300 mg/zi), niflumic (Nifluril, 1 000—1 250 mg/zi) și bucloxic (Esfor, 600—1 000 mg/zi).

Efecte secundare și complicații. Se descriu accidente digestive (ulcer gastro-duodenal, pirozis, hemoragii digestive), neurologice (cefalee rebelă, tulburări de echilibru, astenie), hematologice (anemie, leucopenie), oculare (depozite corneene, modificări retiniene), reacții alergice, infecții suprăadăugate, scăderea FG cu IR funcțională și accentuarea HTA sau IRC.

4. **Anticoagulante**

Medicamentul cel mai indicat din acest grup este HEPARINA, care are acțiune anticoagulantă globală, antitrombotică, blocînd formarea de fibrină, acțiune indirectă asupra factorilor V și VIII, de inhibare a agregării plachetare și de creștere a fibrinolizei. În plus, are și alte efecte favorabile, cum ar fi efectul anticomplementar și antiinflamator precum și diminuarea permeabilității vasculare.

Heparina se administrează i.v., în perfuzie, sau i.v. discontinuu, la 4 ore în doze de 4—10 mg/kg c/zi, de obicei timp de 2—3 luni. Unii recomandă continuarea tratamentului anticoagulant cu heparinat de calciu pe cale s.c., sau antivitamine K (dicumarinice) pe cale orală. Tratamentul poate fi asociat cu prednison, ciclofosfamidă și/sau antitrombotice.

Efectele secundare și complicațiile terapiei anticoagulante sînt reprezentate de accidente hemoragice la nivelul tubului digestiv, tractului urinar, plămînilor, tegumentelor și sistemului nervos. Heparina nu se asociază indometacinei, riscul hemoragiei fiind foarte crescut.

5. **Antiagregantele plachetare**

Acționează în NG asupra mecanismelor intermediare ale inflamației glomerulare prin scăderea adezivității și agregabilității plachetare.

Preparatele utilizate în practica clinică sînt : dipyridamolul (Persantin) 300—500 mg/zi, sulphynpirazona (Anturan) 600—800 mg/zi, acidul acetil-salicilic (Aspirina) 3 g/zi, derivați de flurbiprofen (3—4 mg/kg c/zi) ș.a.

Unele preparate pot avea efecte secundare : tulburări digestive, neurologice, amețeli, lipotimie, somnolență și reacții cutanate.

6. **Plasmafereza**

Reprezintă o metodă modernă de schimb terapeutic a plasmei, care constă în sustragerea unei cantități de 2—4 l plasmă, de 2—3 ori pe săp-

Scanned with OKEN Scanner

tămînă, urmată de separarea celulelor de plasmă. Celulele proprii sînt reintroduse bolnavului, iar în locul plasmei sustrase se introduce sînge integral, masă eritrocitară, plasmă proaspătă congelată, fracțiuni proteice purificate sau diverse soluții de cristaloizi. Este necesară administrarea gama-globulinelor i.m. Plasmafereza poate fi asociată cu tratamentul imunosupresor.

Mecanismul de acțiune constă în eliminarea Ac anti-MBC și probabil în îndepărtarea unor „imunoreactanți". Plasmafereza este o metodă terapeutică rezervată unor cazuri speciale și necesită un echipament tehnic costisitor și de mare precizie.

INDICAȚIILE TERAPEUTICE ÎN FORMELE ANATOMO-CLINICE ALE NEFROPATIILOR GLOMERULARE PRIMITIVE

1) **NG cu leziuni minime** va fi urmărită clinico-biologic timp de 4—8 săptămîni, iar în cazul persistenței proteinuriei sau SN se vor îndepărta focarele infecțioase și se vor administra corticosteroizi după schema anterior menționată.

În majoritatea cazurilor se obține în 4—6 săptămîni o remisiune completă, care poate fi stabilă și durabilă sau poate fi urmată de recidivă (după cîteva săptămîni, luni sau ani). Recidivele pot fi din nou sensibile la corticoterapie. În unele cazuri există însă forme corticodependente sau corticorezistente. În aceste cazuri este indicată aplicarea terapiei imunosupresoare, singură sau în asociere cu corticoterapia. Sînt indicați mai ales agenții alchilanți (ciclofosfamida). Imunosupresoarele, în majoritatea cazurilor, duc la rezultate favorabile.

2) **NG cu leziuni focale proliferative.** Se recomandă asanarea focarelor de infecție, care poate opri din evoluție unele cazuri. În cazul unor rezultate nefavorabile, se administrează antiinflamatoare (Indometacina).

3) **NG cu leziuni focale sclerozante.** Corticoterapia este practic ineficace sau prost tolerată. Poate fi totuși încercată în cazurile cu IR moderată (creatininemie sub 2,5 mg %) și TA normală. Uneori sînt necesare doze mai mari de Prednison (2 mg/kg c/zi), dar răspunsul nu este favorabil decît în 10—15% din cazuri. Asocierea cu agenții alkilanți (Clorambucilul) poate ameliora rezultatele.

4) **NG extramembranoasă.** Este recomandabil să se cerceteze insistent posibilitatea existenței unui stimul antigenic sau a unui agent toxic, care vor trebui înlăturați în cazul cînd acest lucru este posibil. Este indicat de asemenea tratamentul eventualelor focare de infecție, care uneori poate fi suficient pentru a duce la dispariția sau diminuarea proteinuriei.

Se poate încerca corticoterapia în aplicare i.v. masivă, urmată de tratament oral în doze mari. În caz de rezistență la corticoterapie se pot asocia antiinflamatoare (Indometacin) sau imunosupresoare (Clorambucil sau Ciclofosfamidă). Majoritatea autorilor consideră tratamentul cu cortico-

Scanned with OKEN Scanner

steroizi și imunosupresoare drept ineficace, limitîndu-se la tratamentul simptomatic.

5) **NG proliferative**

a) *Endocapilare pure (mezangiale).* Terapeutic, trebuie încercată în aceste cazuri îndepărtarea unei eventuale infecții de focar, iar în caz de proteinurie importantă, medicația antiinflamatoare, dar numai la bolnavii fără IRC. Corticoterapia nu dă rezultate satisfăcătoare, majoritatea cazurilor fiind corticorezistente. Se poate însă încerca administrarea asociată de corticosteroizi cu imunosupresoare (Ciclofosfamidă).

b) *Endo- și extracapilare* sînt în general rezistente la tratament, dar în cazurile la care nu s-a instalat încă IR gravă se poate încerca tratament asociat (corticoterapie, imunosupresoare, anticoagulante și antiinflamatoare). Plasmafereza poate da unele rezultate.

c) *Membranoproliferative și lobulare.* Corticoterapia, imunosupresoarele și în general orice medicație sînt aproape total ineficiente și pot favoriza apariția unor complicații severe sau chiar mortale.

Se poate totuși încerca tratamentul asociat (Ciclofosfamida, Heparina, Indometacina și antiagregante plachetare) pe o durată prelungită. În cazurile fără IR se poate recomanda Indometacina pe timp îndelungat, uneori cu rezultate bune. Sînt relatate unele rezultate și după plasmafereză.

6) **NG cu depozite mezangiale de IgA și IgG.** Amigdalectomia sau îndepărtarea infecțiilor de focar reprezintă principala măsură terapeutică și poate duce la ameliorarea evoluției în aproximativ 50% din cazuri. Corticosteroizii și imunosupresoarele sînt în general ineficace. Antiinflamatoarele (indometacina) trebuie încercate deoarece pot da uneori rezultate, chiar dacă ulterior, proteinuria și hematuria reapar.

7) În **NG intramembranoase** terapia nu este eficace.

8) În **NG cu leziuni neclasificabile** tratamentul este simptomatic.

Tabelul 8

Indicațiile terapeutice în formele anatomo-clinice ale nefropatiilor glomerulare primitive

Forma anatomo-clinică	Ordinea aplicării metodelor terapeutice
NG cu leziuni minime	1. Asanarea focarelor de infecție 2. Corticoterapie (3) Imunosupresoare ± Corticoterapie
NG cu leziuni focale proliferative	1. Asanarea focarelor de infecție 2. Antiinflamatoare
NG cu leziuni focale sclerozante	(1) Corticoterapie ± Imunosupresoare
NG extramembranoasă	1. Înlăturarea stimulului antigenic 2. Asanarea focarelor de infecție (3) Corticoterapie (4) Antiinflamatoare (5) Imunosupresoare

Scanned with OKEN Scanner

NG proliferative	
a) endocapilare pure (mezangiale)	1. Asanarea focarelor de infecţie 2. Antiinflamatoare (3) Corticoterapie (4) Imunosupresoare
b) endo- şi extracapilare	(1) Corticoterapie (2) Imunosupresoare (3) Anticoagulante (4) Antiinflamatoare (5) Plasmafereza
c) membrano-proliferativă şi lobulară	(1) Imunosupresoare (2) Anticoagulante (3) Antiagregante plachetare (4) Antiinflamatoare (5) Plasmafereza
NG cu depozite mezangiale de IgA	1. Asanarea infecţiilor de focar (2) Antiinflamatoare (Indometacina)
NG intramembranoase	Terapie simptomatică
NG cu leziuni neclasificabile	Terapie simptomatică

Notă : Indicaţiile terapeutice relative sau discutabile sînt trecute în paranteză ( ), iar asocierile terapeutice (cu sau fără) prin ±.

Scanned with OKEN Scanner

Nefropatiile glomerulare secundare

Termenul de nefropatie glomerulară secundară (NGS) se referă la afectarea glomerulară care apare ca o manifestare renală în cadrul unei boli generale, care poate fi o entitate cunoscută cu etiologie bine precizată, fie un sindrom anatomo-clinic caracteristic, dar a cărui etiologie nu este încă stabilită. Deşi în prezent nu este posibilă decît o clasificare provizorie a NGS, aceasta este de mare utilitate în practica clinică.

Tabelul 9

Clasificarea nefropatiilor glomerulare secundare (modificat după SUC, 1977)

I. NG secundare unor BOLI GENERALE

1. Glomeruloscleroza diabetică.
2. Nefropatia lupică.
3. Amiloidoza renală.
4. NG din purpura reumatoidă.
5. NG din sindromul hemolitic uremic şi microangiopatia trombotică.
6. NG din periarterita nodoasă.
7. NG din sclerodermie.
8. NG din dermatomiozită.
9. NG din poliartrita reumatoidă.
10. NG din sindromul GOODPASTURE.
11. NG din sindromul WEGENER.
12. NG din sindromul SJÖGREN.
13. NG din disglobulinemii :
    a) mielomul multiplu,
    b) macroglobulinemia WALDENSTRÖM,
    c) boala lanţurilor grele,
    d) gamopatii monoclonale,
    e) crioglobulinemii mixte.

II. NG secundare unor BOLI INFECŢIOASE

A. Bacteriene :

1. NG din endocardita infecţioasă.
2. NG din infecţii streptococice.
3. NG din supuraţii.

Scanned with OKEN Scanner

4. NG din infecţii septicemice.
5. NG din sifilis.
6. NG din leptospiroze.

B. *Parazitare*

NG din : malarie, toxoplasmoză, trichineloză, filarioză, schitostomiază, tripanosomiază, ş.a.

C. *Virale*

NG din : hepatita B, boala virusului citomegalic, mononucleoza infecţioasă, herpes etc.

III. **NG secundare unor INTOXICAŢII**

NG din intoxicaţii cu : Hg, Au, Penicilamină, Trimetadion, Probenecid, heroină ş.a.

IV. **NG secundare unor BOLI NEOPLAZICE**

1. NG din diverse cancere viscerale.
2. NG din boala HODGKIN.
3. NG din leucoza limfoidă.

V. **NG secundare unor BOLI EREDO-FAMILIALE**
NG din :

1. Sindromul ALPORT.
2. Boala FABRY.
3. Lipodistrofia.
4. Osteo-onychodistrofia.
5. SN familial.
6. Anemia drepanocitară familială.

VI. **Alte NG secundare**

1. Nefropatia sau toxemia gravidică primară.
2. Nefropatia endemică balcanică.
3. NG din bolile hepatice.
4. NG din cordul pulmonar cronic.
5. NG din insuficienţa cardiacă.
6. NG din insuficienţa tricuspidiană.
7. NG după transplantarea renală.

GLOMERULOSCLEROZA DIABETICĂ

Între complicaţiile diabetului zaharat (DZ), afectarea renală prezintă o deosebită importanţă prin gravitatea sa, deoarece evoluează frecvent către insuficienţă renală şi deces.

În cursul DZ pot fi afectate toate structurile principale ale rinichiului, ceea ce justifică folosirea termenului generic de „nefropatie diabetică", cuprinzînd mai multe forme de afectare renală : glomeruloscleroza (GSD), arterio- şi arterioloscleroza, pielonefrita şi necroza papilară renală, care pot fi izolate sau asociate în grade variabile. În stadiile avansate ale DZ, aceste forme apar aproape întotdeauna asociate, iar precizarea diag-

Scanned with OKEN Scanner

nosticului devine dificilă, uneori fiind posibilă numai prin efectuarea examenului morfopatologic.

Forma anatomo-clinică cea mai tipică a nefropatiei diabetice este reprezentată de glomeruloscleroza diabetică, descrisă sub forma sa nodulară de KIMMELSTIEL și WILSON în 1936. GSD apare mult mai frecvent la diabetici tineri decît la cei vîrstnici. Incidența GSD este mult mai mare la cazurile neechilibrate metabolic, ceea ce arată importanța tratamentului corect al DZ pentru evitarea instalării microangiopatiei.

PATOGENEZA

Nu este complet elucidată. Se recunoaște însă că GSD apare în cadrul unei atingeri generalizate a vaselor mici din diverse organe, așa-zisa microangiopatie diabetică. Dintre ipotezele propuse pentru a explica apariția microangiopatiei în GSD (metabolică, genetică, imunologică etc.), nici una nu este complet satisfăcătoare. Cele mai multe argumente clinice, experimentale și imunohistochimice pledează însă în favoarea producerii atingerii vasculare prin tulburările metabolice, biochimice și hormonale proprii maladiei diabetice (LUNDBAEK).

Ipoteza metabolică consideră că leziunile caracteristice GSD sînt consecința dezechilibrului metabolismului glucidic, produs de deficitul relativ sau absolut de insulină. Această ipoteză este argumentată prin date care arată că microangiopatia nu apare în faza incipientă a diabetului, iar afectarea vasculară este mai puțin importantă la bolnavii diabetici echilibrați metabolic. De asemenea, o serie de studii morfologice și biochimice asupra MBG susțin patogenia metabolică a GSD. Datele care arătau că îngroșarea MB poate apare și la „prediabetici" (SIPERSTEIN, ÖSTERBY), au fost infirmate de cercetări ulterioare (WILLIAMSON), care au demonstrat mai convingător faptul că îngroșarea MB este o consecință a DZ și apare la 1,5—2,5 ani după debutul diabetului, iar proteinuria apare rareori înainte de 10 ani de la debutul diabetului juvenil.

Studiile de biochimie asupra MBG au arătat că la diabeticii cu GSD există cantități crescute de hidroxilizină și de dizaharizi cu legătură hidroxilizinică glucosilgalactoză (SPIRO). Studii enzimatice recente pledează de asemenea în favoarea acestor date.

În GSD s-a constatat o creștere a mezangiului (mărirea volumului celulelor, materialului membranoid și ariei mezangiale). Stimulul de creștere a mezangiului ar putea fi legat de prezența complexelor imune (insulină-anticorpi antiinsulină, imunoglobuline și complement), care susțin ipoteza imunologică în patogeneza GSD.

MORFOPATOLOGIE

GSD are ca substrat morfologic leziuni nodulare specifice și leziuni nespecifice similare cu cele din alte nefropatii. Boala poate fi ireversibilă ca urmare a unei supraproducții de matrice mezangială.

Scanned with OKEN Scanner

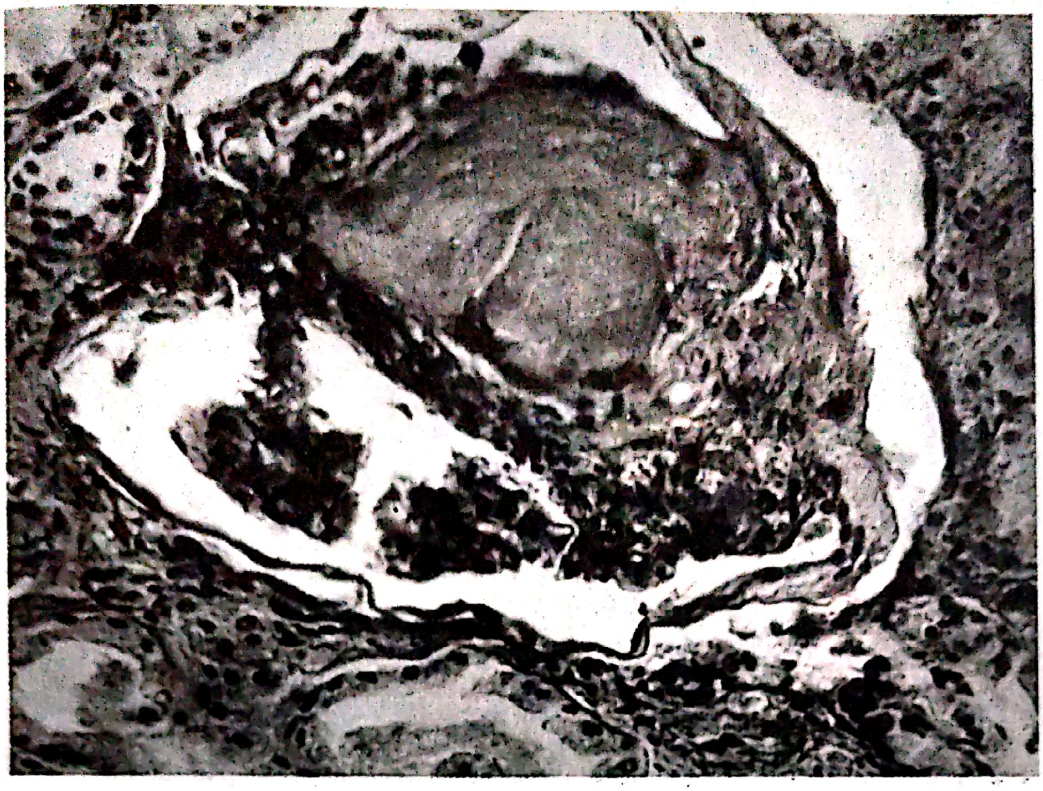


Fig. 13.1. Formațiuni nodulare izolate la periferia ghemului glomerular.

Leziunile nodulare (KIMMELSTIEL WILSON) reprezintă un aspect caracteristic pentru diagnosticul de GSD. Formarea nodulilor este precedată de o acumulare progresivă de matrice mezangială. Nodulii apar ca formațiuni izolate, localizate mai ales la periferia lobulilor și separate de MB capilară (fig. 13.1). Pe colorațiile uzuale sînt ușor de recunoscut și apar ca mase sferice, eozinofile, mai mult sau mai puțin omogene, unice sau multiple, de dimensiuni diferite. Se colorează PAS-pozitiv, iar pe impregnația argentică prezintă o structură fibrilară argirofilă cu o dispoziție concentrică lamelară. Numărul celulelor din noduli este crescut în fazele de debut ale bolii și scade în fazele avansate. Numărul glomerulilor afectați variază foarte mult de la un caz la altul, iar într-un glomerul există de obicei noduli multipli. Cu rare excepții, leziunea nodulară unică este suficientă pentru stabilirea diagnosticului. Nodulii conțin lipide și sînt bogați în mucopolizaharide (MPZ). Ansele capilare apar îngroșate, ectaziate sau cu un aspect pseudoanevrismal (fig. 13.2).

Membranele bazale capilare prezintă o îngroșare neregulată care crește progresiv, paralel cu sporirea matricei mezangiale (fig. 13.3, *a*). Un aspect caracteristic îl constituie leziunea exsudativă capsulară („capsular drop") care apare ca un exsudat eozinofil între epiteliul parietal și MB a capsulei Bowman (fig. 13.3, *b*). Exsudatul este PAS-pozitiv, bogat în lipide, cu un aspect spumos, incluzînd uneori fibrile de colagen și celule conjunctive, semne ale tendinței de organizare.

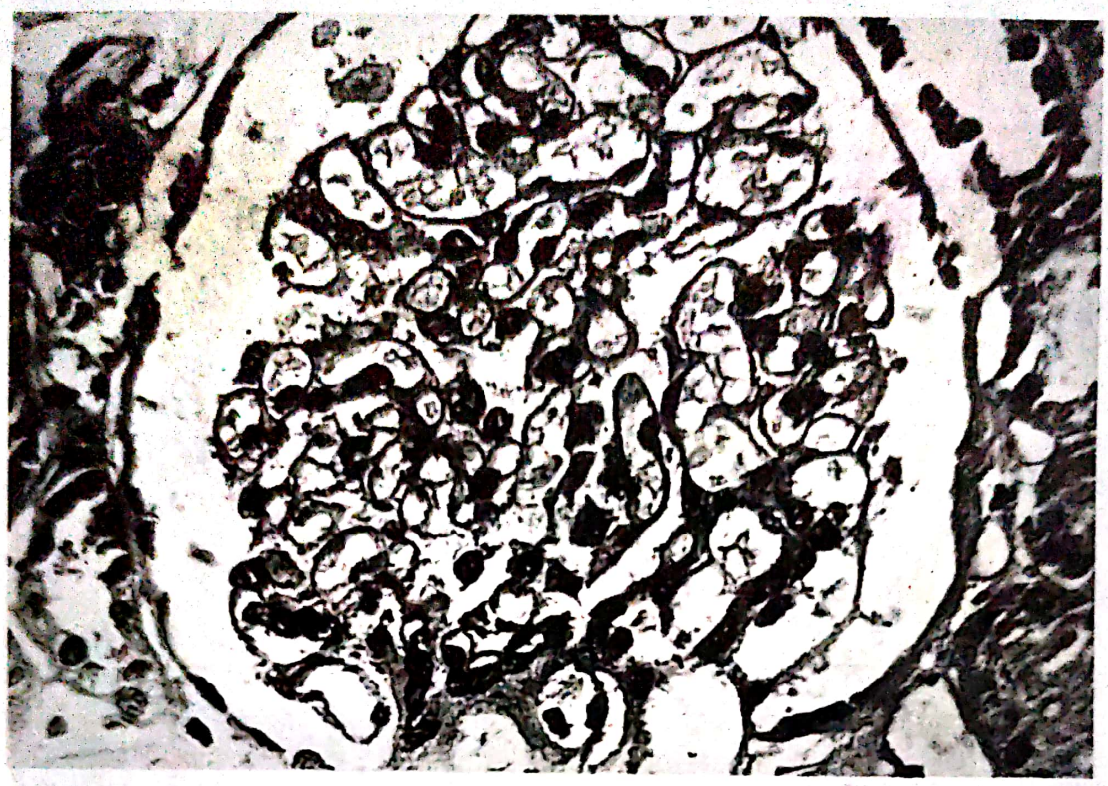


Fig. 13.2. Anse capilare glomerulare cu ectazii și aspecte pseudoanevrismale.

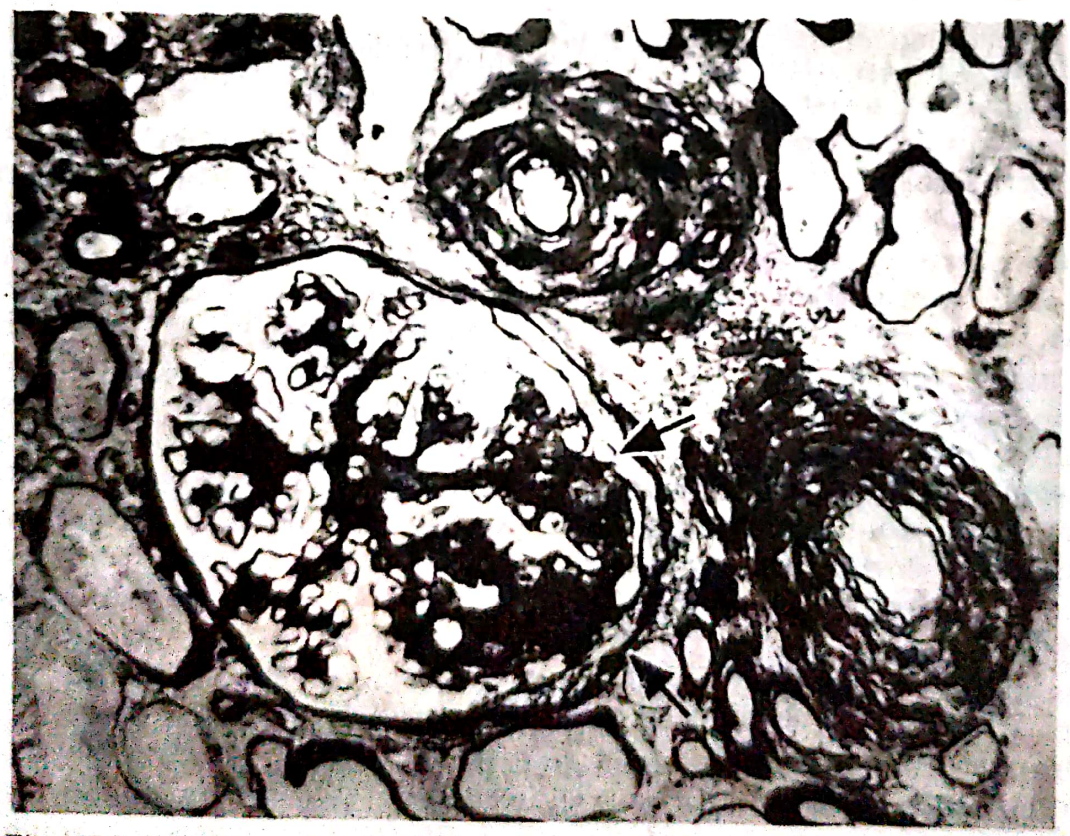


Fig. 13.3, *a*. Nefropatie diabetică cu arterioloscleroză marcată, simfize ale anselor capilare cu sporirea matricei mezangiale. Col. PAS.

Scanned with OKEN Scanner

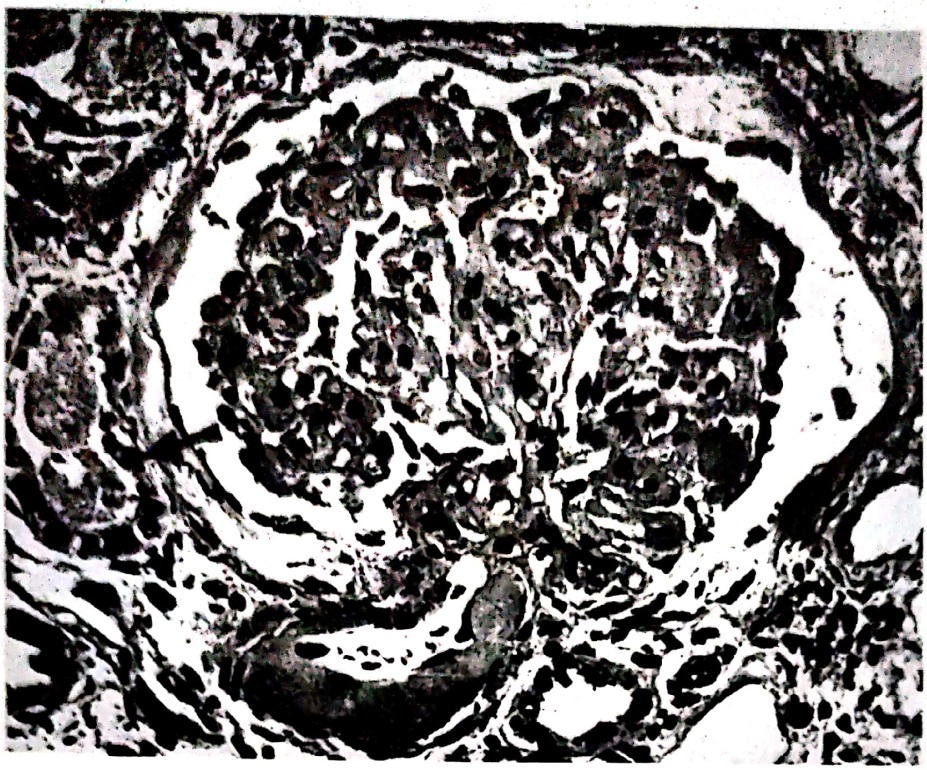


Fig. 13.3, b. Capsular drop.

Un aspect nespecific îl constituie *leziunea exsudativă* (SPÜHLER, ZOLLINGER), („fibrin cap"), de aspect lipohialin care se traduce prin prezența unui material omogen, intens eozinofil (care amintește fibrinoidul), localizat în concavitatea capilarelor de la periferia lobulilor (fig. 13.4). În forma nodulară avansată tubii prezintă focare de atrofie severă și adesea cu numeroase celule spumoase și o îngroșare considerabilă a MB.

Leziunile interstițiale sînt punctate de fibroză difuză și infiltrate limfo-plasmocitare a căror intensitate crește în raport cu durata diabetului și cu gradul leziunilor de arterioloscleroză.

Leziunile vasculare ale rinichiului pot fi considerate ca o componentă a microangiopatiei diabetice, fiind prezente în peste 70% din cazuri (THOMSEN). Arterele renale de toate calibrele sînt sediul unor leziuni de arterio- și arterioloscleroză, modificări care sînt mult mai severe și mai frecvente în diabet decît în alte NG nediabetice (fig. 13.5). Vasele arteriolare prezintă un grad pronunțat de îngroșare hialină cu proliferarea celulelor endoteliale. Afectarea arteriolelor aferente este tipică pentru forma nodulară a GSD diabetice.

Leziunile difuze (FAHR, BELL) sînt mai frecvente decît cele nodulare și deseori apar asociate cu acestea. Principalele modificări constau în lărgirea mezangiului și îngroșarea marcată și neuniformă a MB (de 10—12 ori față de normal). Virtual, aproape toți glomerulii sînt afectați, iar în unii glomeruli se pot surprinde aspecte de trecere către o le-

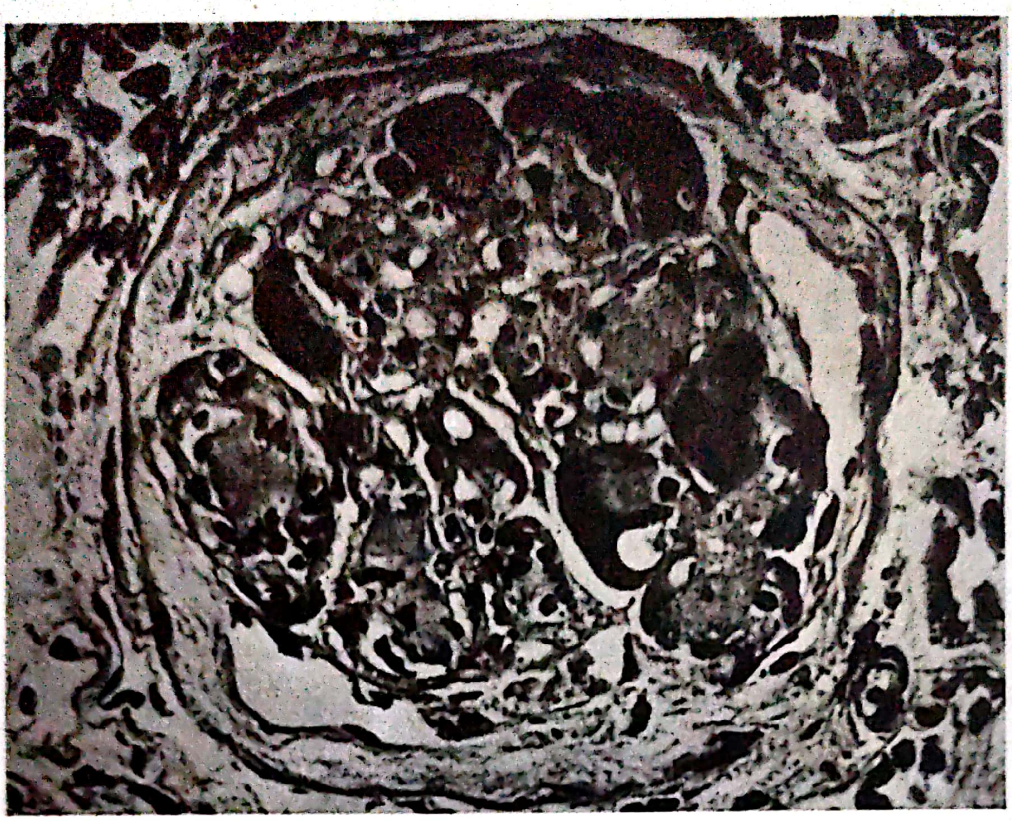


Fig. 13.4. Leziune exudativă („fibrin cap") cu localizare în concavitatea capilarelor și la periferia lobulilor (Heptinstall).

Fig. 13.5. Hialinoza arteriolelor hilului glomerular.

Scanned with OKEN Scanner

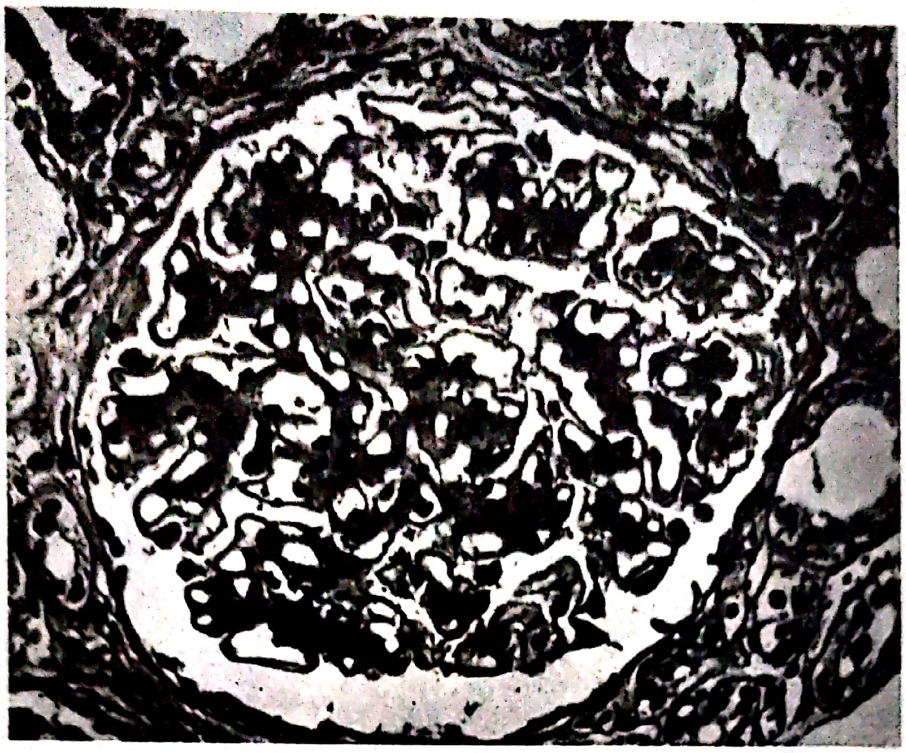


Fig. 13.6. Lărgirea mezangiului și îngroșarea neuniformă a MB capilare.

ziune nodulară (fig. 13.6), MB capsulară este normală, iar tubii nu prezintă modificări semnificative. În rare cazuri nefrocitele sînt tumefiate și infiltrate cu glicogen (așa-numitele *celule ARMMANI-EBSTEIN*).

În NG diabetică s-au pus în evidență prin IF depozite mezangiale de imunoglobuline și complement, iar izolat depozite liniare subendoteliale.

În ME apare o îngroșare marcată, omogenă și globală a MB capilare cu afectarea laminei densa și laminei rara interna (fig. 13.7). Atît în forma difuză, cît și în cea nodulară matricea mezangială este considerabil crescută.

Diagnosticul diferențial morfologic al NG diabetice trebuie făcut cu NG membrano-proliferativă de tip lobular. În această formă leziunea nodulară se dezvoltă în totalitatea lobulilor dintr-un glomerul, iar nodulii sînt aproximativ de volum uniform. În ME se observă marcate depozite mezangiale și subendoteliale.

Diagnosticul histologic al NG diabetice poate fi îngreunat de unele complicații care survin în evoluția bolii, cum sînt PNA, PNC și necroza papilară.

TABLOUL CLINIC

Faza de debut a GSD nu are o simptomatologie caracteristică. Primul semn este reprezentat de proteinurie, care este izolată și minimă, avînd inițial un caracter intermitent și care își poate păstra acest aspect timp

Fig. 13.7. Îngroşare marcată a MB capilare glomerulare, ME×30 000.

Scanned with OKEN Scanner

de ani de zile. La început, proteinuria este de cîteva sute de mg/24 ore (în general sub 1 g/24 ore) și are caracter selectiv, apoi evoluează în stadiile avansate ale bolii spre neselectivitate, și poate crește uneori brusc în intensitate. Se poate asocia cu hematurie discretă (10 000—20 000 hematii pe minut). Corelația dintre intensitatea proteinuriei și severitatea leziunilor histologice este doar relativă.

În stadiul manifest există o triadă caracteristică : proteinurie, HTA și SN de obicei impur, dar tabloul clinic nu se deosebește de acela al unei NG cronice avansate care evoluează spre IR. HTA apare de obicei numai după o perioadă mai îndelungată de proteinurie, iar în faza terminală este mult mai severă și se însoțește de numeroase semne de atingere vasculară.

Stadiul de IR, care apare de obicei la 2—3 ani după instalarea SN, este asociat cu complicațiile frecvente ale DZ, iar alterarea stării generale este mai rapidă decît în alte forme de IR. Aproximativ 2/3 din diabetici decedează cu IR, iar dintre aceștia majoritatea prin accidente vasculare, cardiace sau cerebrale. Apariția IR modifică datele biologice ale DZ : crește pragul renal al glicozuriei, diminuă necesitatea de insulină și crește sensibilitatea la stimulii hipoglicemianți, în timp ce toleranța la glucoză este diminuată, iar controlul diabetului devine mai dificil.

Pe lîngă manifestările renale, pentru stabilirea diagnosticului este importantă asocierea nefropatiei cu retinopatia diabetică (90%), caracterizată prin microanevrisme și diminuarea acuității vizuale. Retinopatia diabetică este considerată drept criteriu diagnostic obligatoriu în stabilirea naturii diabetice a glomerulosclerozei. Retinopatia diabetică precede deseori toate celelalte semne ale bolii.

De asemenea sînt prezente semne vasculare cardiace de tip aterosclerotic, cu manifestări de boală coronariană și/sau insuficiență cardiacă congestivă, neuropatie diabetică și tendință crescută la infecții.

EXPLORAREA FUNCȚIONALĂ RENALĂ

În cursul evoluției GSD există un stadiu precoce caracterizat printr-o hiperfuncție renală însoțită de creșterea FG cu 20—40% peste normal, creșterea moderată a FPR și a FF. Această creștere precoce și caracteristică a FG persistă o perioadă îndelungată și este în relație cu o hipertrofie renală, dependentă de factori metabolici, hormonali (hormonul somatotrop hipofizar), histologici (hipertrofie glomerulară, creșterea suprafeței MB și deci a suprafeței de filtrare), și adaptativi (travaliu osmotic suplimentar tubular). Ulterior FG scade, în timp ce FPR poate rămîne în limite aproape normale. De obicei, după mai mulți ani de evoluție, funcția renală se deteriorează progresiv, probele funcționale renale sînt intens alterate și, odată instalată retenția azotată, IR ajunge în stadiul terminal după aproximativ 6 luni—2 ani de zile.

Scanned with OKEN Scanner

FORMELE CLINICE

Depind în primul rînd de stadiul evolutiv al bolii. În plus, ele sînt influențate de vîrstă și anumite particularități histologice.

1) *Forma comună* se observă în special la bolnavii tineri, caracterizîndu-se prin proteinurie, edeme, hipoprotidemie discretă, HTA și deficit funcțional renal. În cursul evoluției poate apare tabloul clinico-biologic complet al GSD. Histologic, această formă corespunde leziunilor difuze sau mixte.

2) *Forma oligosimptomatică* apare îndeosebi la diabeticii în vîrstă, prezentînd HTA mai mult sau mai puțin severă, proteinurie discretă și deficit funcțional renal moderat. În această formă modificările glomerulare sînt de obicei de tip nodular.

3) *Forma cu proteinurie permanentă izolată* se observă în unele cazuri de GSD, în care timp de mai mulți ani proteinuria permanentă reprezintă singura manifestare a bolii, iar histologic se constată leziuni difuze.

DIAGNOSTICUL POZITIV

În stadiile inițiale de boală este dificil. El trebuie suspectat la orice diabetic la care se constată prezența proteinuriei, singura posibilitate de precizare a diagnosticului în acest stadiu fiind examenul histologic prin biopsie renală.

În stadiul manifest al GSD, diagnosticul pozitiv se bazează pe asocierea caracteristică a semnelor de NG (proteinurie, HTA și edeme, eventula cu SN) cu retinopatia diabetică și examenul anatomo-patologic care arată forma histologică.

În oricare stadiu, diagnosticul este dificil de precizat, dacă DZ este necunoscut sau se află în stadiul biochimic. În acest caz NG este aparent primitivă, iar diagnosticul se stabilește doar pe baza datelor histologice.

DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL

Trebuie realizat cu alte NG primitive sau secundare. Dintre NG primitive, în primul rînd cu NGC, în special cu formele lobulare, la care HTA poate fi mai intensă, iar hematuria mai frecventă și mai importantă decît în GSD. În caz de GSD cu SN, diagnosticul diferențial trebuie efectuat cu celelalte SN primitive sau secundare, pe baza asocierii HTA cu retinopatia și alte semne de afectare vasculară, precum și pe tabloul histopatologic renal. Dintre NG secundare se impune diferențierea cu nefropatia lupică în care sînt prezente semne clinico-biologice de LED și leziuni histologice sugestive și cu nefropatia amiloidă pe baza contextului clinic (boli amiloidogene în cazul amiloidozei secundare) și a tabloului anatomopatologic specific.

Scanned with OKEN Scanner

În stadiul de IR avansată prezența tulburărilor de glicoreglare fiind frecventă, este necesar diagnosticul diferențial cu IR de altă etiologie, în care DZ lipsește în antecedente, glicemia este moderat crescută, iar glicozuria absentă.

EVOLUȚIE. COMPLICAȚII. PROGNOSTIC

Evoluția GSD este foarte variabilă în raport cu formele clinice, dar prognosticul trebuie considerat rezervat de la început. În caz de proteinurie izolată, evoluția poate fi variabilă o perioadă îndelungată de timp, dar odată cu instalarea HTA și IR prognosticul devine rezervat. După instalarea azotemiei, evoluția duce de obicei spre deces în aproximativ 2 ani. Exitusul se datorează în majoritatea cazurilor complicațiilor cardiace, cerebrale și infecțiilor intercurente. Date recente arată că DZ furnizează un număr important de IR, care ar putea reprezenta aproximativ 30% din totalul IR terminale.

TRATAMENTUL

Are următoarele obiective :

1) Aplicarea unor măsuri preventive, dat fiind faptul că leziunile renale sînt ireversibile și progresive, este de primă importanță și se bazează pe controlul cît mai strict posibil al DZ prin regim dietetic și medicație antidiabetică (insulină și/sau antidiabetice orale).

2) Odată apărută GSD, tratamentul este simptomatic, adresîndu-se edemelor, HTA, SN, hiperlipidemiei etc. Administrarea salureticelor impune o deosebită prudență, fiind posibilă decompensarea DZ. Se vor administra antialdosteronice (spironolactona), furosemidul și perfuzii de albumină umană desodată. Administrarea de corticosteroizi sau imunodepresoare este contraindicată.

3) În stadiul de IR, cît timp deficitul funcțional este moderat, FG peste 30 ml/min și nu s-a instalat retenția azotată, aplicarea de restricții dietetice nu este indicată. Aportul protidic va fi restrîns numai cînd ureea serică depășește 100 mg %, iar creatininemia 3—4 mg %.

Aportul caloric va fi menținut printr-o rație suficientă, adaptîndu-se necesarul de insulină și antidiabetice. Trebuie subliniat că în acest stadiu survine deseori o ameliorare paradoxală a echilibrului glucidic și o scădere a necesităților de insulină, prin diminuarea catabolismului renal al insulinei și prin creșterea nivelului seric al unor peptide care inhibă degradea enzimatică a insulinei. Rezultă astfel un risc crescut de hipoglicemie la bolnavii tratați cu insulină. Va trebui să se asigure o dietă protidică selectivă, conținînd protide biologic valoroase.

În stadiul terminal al IR, terapia conservatoare devine complet ineficace, singura posibilitate de prelungire a vieții pacienților fiind aplicarea dializei cronice sau transplantării renale. Cu toate perspectivele mai reduse de reabilitare și supraviețuire decît în IR de altă etiologie, în ulti-

Scanned with OKEN Scanner

mii ani aceste metode se aplică la un număr din ce în ce mai mare de cazuri, cu rezultate relativ satisfăcătoare, dacă sînt utilizate mai precoce decît în alte IR terminale.

AMILOIDOZA RENALĂ

Amiloidoza este o boală generală caracterizată prin acumularea tisulară progresivă a unei substanțe proteice anormale cu structură fibrilară și afinități tinctoriale particulare, denumită amiloid.

Substanța amiloidă se depune extracelular în matricea țesutului conjunctiv, fără să dea reacții tisulare, dar are drept consecință tulburări funcționale în urma compresiunii exercitate de depozitele amiloide sau tulburării schimburilor metabolice locale. În raport cu sediul și intensitatea depozitelor, apar clinic diverse manifestări, cele mai frecvente fiind determinate de nefropatia, neuropatia, cardiomiopatia și hepatopatia amiloidă.

Etiologia bolii amiloide nu este cunoscută. Se știe însă că poate apare în diverse condiții clinice (tabelul 10). Astfel, amiloidoza poate fi :

1. secundară unor boli cronice inflamatorii sau neoplazice ;
2. eredo-familială ;
3. senilă ;
4. primitivă.

Tabelul 10

Etiologia amiloidozei

1) *Amiloidoza secundară*

a) *Boli inflamatorii cronice*
- tuberculoza (în primul rînd osoasă),
- lepra,
- sifilisul,
- osteomielita,
- bronșiectazia,
- pielonefrita cronică (mai ales cea litiazică),
- sindromul REITER,
- boala WHIPPLE,
- enterita regională,
- ileita terminală,
- rectocolita ulcero-hemoragică,
- colecistita cronică,
- sinusite cronice,
- otite cronice,
- sarcoidoza,
- schistostomiaza.

b) *Colagenoze*
- poliartrita reumatoidă,
- spondilartrita ankilopoetică,
- dermatomiozita,
- sclerodermia,
- lupusul eritematos diseminat

c) *Boli neoplazice și hemopatii maligne*
— carcinomul renal,
— hipernefromul,
— cancerul tiroidian,
— boala Hodgkin,
— tumora odondogenică calcifiantă Pindborg,
— mielomul plasmocitar,
— macroglobulinemia Waldenström,
— leucemii limfoide cronice,
— agamaglobulinemia.

d) *Dermatoze*
— hidrosadenita supurativă,
— ulcerul venos de gambă,
— artrita psoriazică,
— epidermoliza buloasă distrofică.

e) *Paraplegia* (cu tulburări vezicale și infecții urinare).

f) *Diabetul zaharat.*

2) *Amiloidoza eredo-familială*
— Febra mediteraniană familială (boală periodică tip I și II).
— Amiloidoza portugheză familială cu polinevrită.
— Amiloidoza hepatică cu surditate și dureri articulare.
— Cardiopatia familială amiloidă.
— Neuropatia familială amiloidă.
— Nefropatia amiloidă OSTERTAG cu insuficiență renală progresivă.
— Amiloidoza ereditară cutanată.
— Amiloidoza ereditară cu carcinom tiroidian.
— Distrofia „în grilaj" a corneei.
— Boala MUCKLE-WELLS.
— Amiloidoza perireticulară familială BERGMAN.

CARACTERELE BIOCHIMICE ALE AMILOIDULUI

Substanța amiloidă este formată din mai multe fracțiuni : o glicoproteină cu structură fibrilară, constituită în cea mai mare parte din fragmente polipeptidice și o componentă mucopolizaharidică accesorie, depusă secundar.

Componentele proteice principale permit diferențierea a două tipuri de proteine amiloide :

a) proteina amiloidă înrudită cu lanțurile ușoare de imunoglobuline (proteina L) și avînd o anumită specificitate imunologică și b) proteina fibrilară nelegată imunochimic de lanțurile polipeptidice de imunoglobuline (proteina A sau amiloidul de origine necunoscută).

PATOGENEZA

Nu este cunoscută, dar pe baza datelor acumulate în ultimul timp se poate considera că mecanismul principal, atît în amiloidoza secundară cît și în cea eredo-familială, este reprezentat de o deviere biochimică a căilor metabolice. Substanța amiloidă apare în urma unui dezechilibru metabolic

Scanned with OKEN Scanner

prin hiperproducție sau prin diminuarea procesului de degradare proteică, precum și prin alterarea matricei țesutului conjunctiv.

Se consideră că în patogeneza bolii amiloide intervin și factori imunologici. Stimularea prelungită a SRE ar putea duce la degradarea procesului normal de producere a imunoglobulinelor și formarea de glicoproteine cu structură fibrilară, probabil printr-o combinare dintre anticorpii circulanți și glicoproteina antigenică. În amiloidozele ereditare ar putea interveni și un defect cromozomial în gena producătoare de lanțuri ușoare, ducînd la apariția de lanțuri anormale și proteine insolubile. Mecanismele imunologice ar explica condițiile de apariție ale bolii, rolul stimulării antigenice prelungite, agravarea amiloidozei prin corticosteroizi și frecvența crescută a amiloidozei în mielomul multiplu.

TABLOUL CLINICO-BIOLOGIC

În cazul nefropatiei amiloide nu apar caractere clinico-biologice particulare, indiferent de etiologie sau de tipul bolii amiloide. Simptomele clinice pot fi variate ca intensitate, chiar în cazul unor depuneri masive de amiloid la nivelul rinichiului. Poate atrage atenția asupra amiloidozei prezența inițială a unei proteinurii izolate și a edemelor, de obicei cu sindrom nefrotic. TA este de regulă în limite normale sau chiar scăzută (uneori prin insuficiență suprarenală). HTA este mai rar întîlnită, în medie la 20—30% din cazuri, dar studii recente arată o frecvență mai mare, mai ales în stadiul uremic.

Semnul cel mai precoce și cel mai frecvent este *proteinuria* de intensitate variabilă, inițial discretă și intermitentă, iar ulterior permanentă în cantitate de 1—3 g/24 ore, putînd ajunge însă și la 20—30 g/zi. Este de menționat că nu există întotdeauna o corelație strictă între intensitatea proteinuriei și severitatea leziunilor anatomo-patologice. Proteinuria este în general neselectivă, dar are o proporție mai crescută de globuline, corespunzînd concentrațiilor serice crescute de alfa 2 și betaglobuline, însă pot fi cazuri cu proteinurie selectivă sau fără proteinurie decelabilă prin metodele uzuale, la care concentrarea urinei și electroforeza urinară pot uneori evidenția paraproteine (lanțuri ușoare monoclonale de tip K sau S).

Cantitatea de urină poate fi normală sau crescută.

Sedimentul urinar este în general sărac, chiar în stadiile avansate de boală. Hematuria (chiar microscopică) apare doar în mod excepțional (7%).

Examenul sanguin nu arată modificări caracteristice cu valoare diagnostică. Există în mod obișnuit o creștere a VSH și fibrinogenului. Protidele totale sînt scăzute, cu hipoalbuminemie, hiperalfa2-globulinemie și de obicei creșterea gamaglobulinelor. În cazurile cu SN, gamaglobulinele pot fi relativ scăzute, iar colesterolul și lipidele serice doar moderat crescute.

Există cazuri cu poliurie care se însoțesc uneori de tulburări hidroelectrolitice și acidoză. Există de regulă o plasmocitoză medulară moderată. *Funcția renală* poate fi normală sau scăzută, în raport cu stadiul evolutiv.

Scanned with OKEN Scanner

FORME CLINICO-EVOLUTIVE

Datele actuale arată că există o oarecare corelație între modificările anatomo-clinice glomerulare, tabloul clinico-biologic și evoluția amiloidozei renale. Astfel, după MISMAHL, evoluția amiloidozei renale are loc în 4 stadii, fiecare cu caracteristici bine individualizate :

I. stadiul asimptomatic sau preclinic ;
II. stadiul proteinuric ;
III. stadiul nefrotic și
IV. stadiul uremic.

I. *Stadiul preclinic* se caracterizează prin absența proteinuriei sau altor semne clinico-biologice de afectare renală, în timp ce histopatologic se poate evidenția prezența substanței amiloide sub forma unor depozite incipiente în mezangiu și în arteriolele glomerulare.

II. *Stadiul proteinuric* este caracterizat prin prezența proteinuriei, care se poate menține ani de zile, de obicei neselectivă, de intensitate variabilă, în timp ce anatomopatologic apar noduli amiloizi în contact cu MBG. În acest stadiu, funcția renală este de obicei păstrată.

III. *Stadiul nefrotic* prezintă o proteinurie mai importantă și progresiv se instalează toate semnele clinico-biologice ale SN care apare în 30—40% din cazuri. SN poate fi foarte sever, deoarece la hipoprotidemia marcată contribuie nu numai proteinuria, ci și scăderea sintezei proteice în urma amiloidozei hepatice și a tulburării absorbției de aminoacizi la nivelul intestinului subțire, infiltrat cu depozite de amiloid. Funcția renală poate prezenta un grad variat de alterare. Radiologic, rinichii sînt măriți în volum. Histopatologic, depunerea de amiloid ia aspectul de mase nodulare mari cu îngroșarea importantă a membranelor bazale glomerulare.

IV. *Stadiul uremic* se caracterizează prin prăbușirea funcției renale, instalarea retenției azotate și a tabloului obișnuit al IRC. În general, evoluția spre agravare se face rapid și bolnavii ajung în scurt timp la IR terminală. În acest stadiu, la unele cazuri proteinuria diminuă net și edemele regresează, dar la unii bolnavi persistă întreg tabloul de SN cu proteinurie și edeme refractare, chiar în cazurile avansate. În stadiul uremic, depunerile amiloide infiltrează întreg ghemul capilar din toți glomerulii și se pot evidenția și la nivelul membranelor bazale tubulare, în interstițiu, precum și în vase.

MORFOPATOLOGIE

Macroscopic rinichii sînt de obicei măriți în volum, palizi și de o consistență crescută. În MO și pe colorațiile uzuale, amiloidul apare ca un material de tip hialin, care se deosebește de alte substanțe hialine prin anumite afinități tinctoriale, prin localizare și prin natura condițiilor de apariție. Amiloidul se colorează PAS-pozitiv, metacromatic, prin violet de

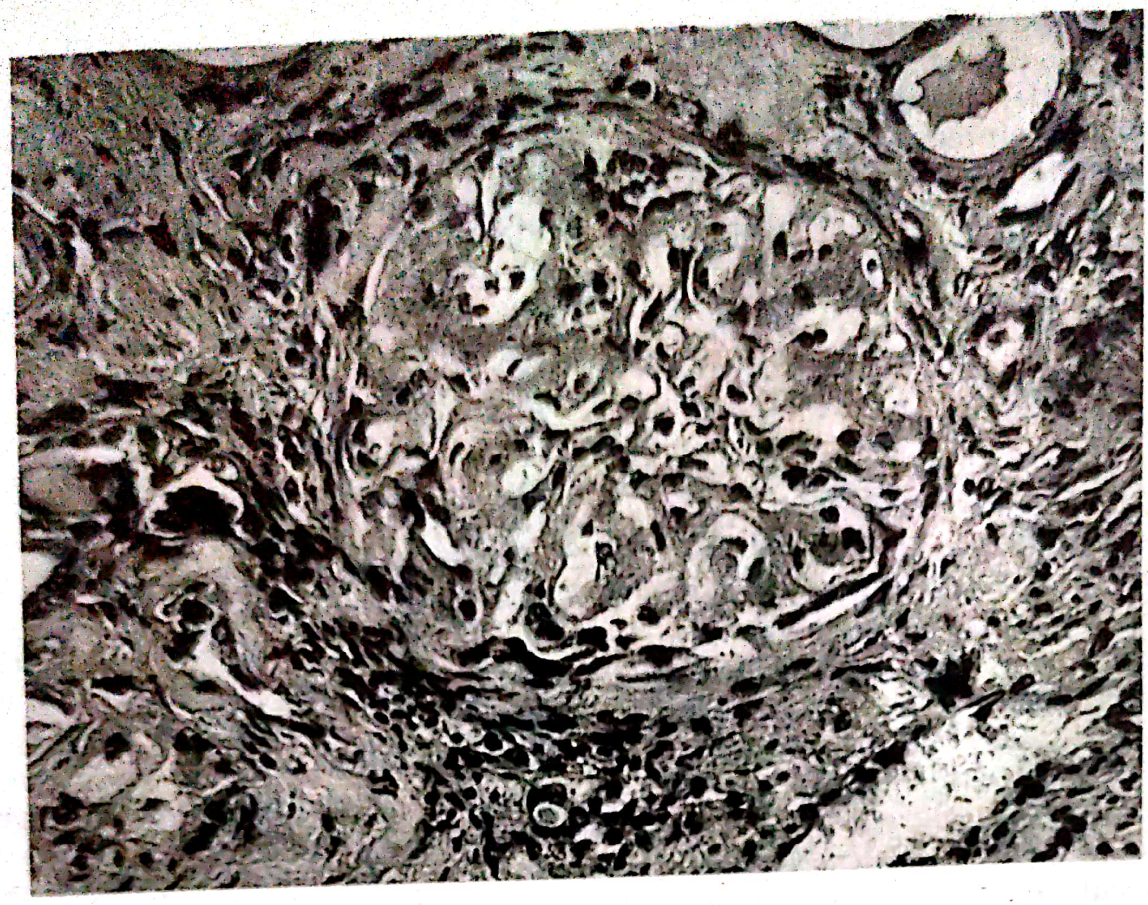


Fig. 13.8. Depuneri mezangiale și subendoteliale de amiloid. Col. Roșu de Congo.

metil sau violet de gențiană și în roșu închis, prin roșu de Congo. Are o birefringență verde în microscopie polarizată și este fluorescent cînd secțiunile sînt tratate cu tioflavin T.

Histologic, principalele modificări structurale observate în stadiile cele mai precoce apar la nivelul glomerulilor. Leziunile afectează aproape toți glomerulii și variază în intensitate de la un glomerul la altul. Primele depuneri de amiloid apar la nivelul mezangiului și subendotelial, sub forma unui material omogen eozinofil pe colorația HE, situat extracelular care poate fi ușor confundat cu depozitele din NG extramembranoasă, sau cu cele din GSD (fig. 13.8). Depozitele de amiloid cresc progresiv în volum, antrenînd o lărgire a spațiilor intercapilare cu extindere de-a lungul MB capilare. Depozitele iau aspecte pseudonodulare, care pot fi confundate cu leziunile nodulare din GSD (fig. 13.9). Capilarele glomerulare din vecinătatea depozitelor apar ectaziate cu aspect pseudoanevrismal. Cu timpul, întreg ghemul capilar glomerular este transformat într-o masă eozinofilă acelulară, în care amiloidul tinde să-și piardă caracterele tinctoriale față de coloranții specifici. În glomerulii mai mult sau mai puțin intacți se remarcă o reducere considerabilă a lumenului capilarelor, produsă de depozitele amiloide. Ocazional, se găsesc semilune epiteliale cu caracter segmentar, sau material colagen aderent de foița parietală a capsulei glomerulare. În stadiile avansate, tubii proximali prezintă dife-

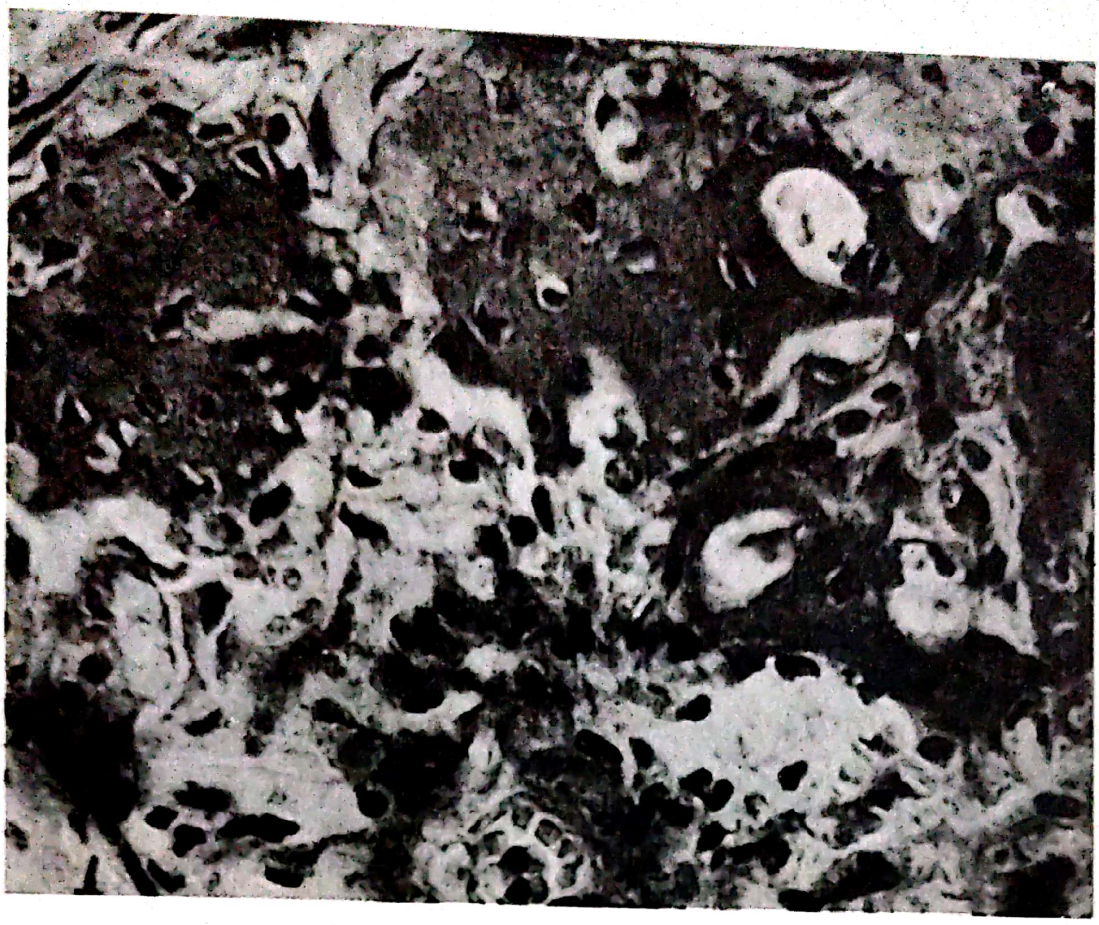


Fig. 13.9. Depozite extinse de amiloid cu aspecte pseudonodulare. Col. Roşu de Congo.

rite grade de atrofie, cu picături lipidice în citoplasma nefrocitelor şi frecvenţi cilindri eozinofili endotubulari. MB tubulară este îngroşată şi infiltrată cu amiloid. Arterele intrarenale şi arteriolele aferente glomerulare prezintă infiltrări amiloide ale peretelui.

În general, în IF apar imunoglobuline şi C_3 în mezangiu şi în depozitele periferice de amiloid.

În ME depozitele de amiloid cu o structură distinct fibrilară (fig. 13.10) apar în strîns contact cu MB capilară, localizate de-a lungul MB, subendoteliului şi în mezangiu. MB capilară rămîne nemodificată o lungă perioadă de timp. Acumularea fibrilelor de amiloid la nivelul mezangiului este considerată ca cea mai precoce şi cea mai comună localizare, fapt demonstrat şi în amiloidoza experimentală. MB capsulară este adesea îngroşată şi fragmentată. Fibrilele de amiloid au fost observate în jurul MB tubulare, ca şi în pereţii vaselor interstiţiale. În amiloidoza renală apărută ca o complicaţie în cursul mielomului multiplu, modificările renale caracteristice din mielom (cilindrii cu structură lamelară, reacţii sinciţiale ale epiteliului tubilor) apar intricate cu depunerile de amiloid.

Scanned with OKEN Scanner

Fig. 13.10. Fibrile de amiloid. ME×113 000.

EVOLUȚIA ȘI PROGNOSTICUL LEZIUNILOR

Regresiunea spontană sau terapeutică a depozitelor de amiloid a fost demonstrată atît experimental cît și la om. Totuși biopsiile reiterate au indicat numai o regresiune parțială, cu persistența unor depozite de amiloid chiar în cazurile cu scăderea proteinuriei și dispariția manifestărilor clinice.

DIAGNOSTICUL POZITIV

Se stabilește pe analiza antecedentelor patologice (care evidențiază fie boli amiloidogene, fie existența unor factori eredo-familiali), datelor clinico-biologice (care arată prezența unei proteinurii neexplicate prin altă nefropatie, sau a unui SN cu TA normală și hematurie discretă sau absentă, cu sau fără IR) și datelor histopatologice. La bolnavii cu SN, chiar cu IR avansată, examenul radiologic poate atrage atenția asupra amiloidozei, evidențiind volumul mare al rinichilor. În plus, asocierea semnelor de nefropatie cu manifestări extrarenale poate sprijini diagnosticul de amiloidoză. Se pot astfel întîlni : hepatomegalia, splenomegalia, cardiomiopatia cu insuficiență cardiacă sau pericardită, neuropatia periferică de tip polinevritic și, mai rar, malabsorbția intestinală, macroglosia, tulburări vizuale prin anomalii corneene sau vitroase, gușa și purpura vasculară. Testele diagnostice biologice utilizate înainte vreme, cum ar fi proba cu roșu de

Scanned with OKEN Scanner

Congo, au fost abandonate, deoarece nu dau rezultate satisfăcătoare. Diagnosticul de certitudine este stabilit pe baza biopsiei renale cu studiul preparatelor cu roşu de Congo în microscopia optică şi electronică, precum şi în microscopie polarizată. În cazul în care PBR este contraindicată, se pot efectua biopsia rectală, hepatică sau gingivală, însă cu rezultate mai puţin sigure.

DIAGNOSTICUL DIFERENŢIAL

Se stabileşte cu :

1. *Proteinuria permanentă izolată* care poate fi diferenţiată prin lipsa antecedentelor amilogene şi a altor semne de afectare renală şi extrarenală. Concentrarea urinii şi efectuarea electroforezei proteinelor urinare pentru depistarea unor paraproteine, paralel cu electroforeza comparativă a proteinelor serice ca şi examenul bioptic permit stabilirea diagnosticului.

2. *Sindromul nefrotic din alte NG* este greu de diferenţiat de SN amiloid. Anumite particularităţi pot doar sugera etiologia amiloidă : antecedentele, amiloidogene, lipsa hematuriei şi a hipercolesterolemiei, TA normală, evoluţia lent progresivă, eventuala asociere cu poliuria şi mai ales alte semne de localizare viscerală (ficat, splină, intestin, miocard). Diagnosticul se stabileşte însă cu precizie prin examenul histologic şi studiul materialului bioptic pe coloraţii speciale. În SN idiopatice, mai ales la bolnavii în vîrstă, amiloidoza poate fi întîlnită în 10% din cazuri.

3. *Nefropatiile glomerulare cronice* sînt greu de diferenţiat de o nefropatie amiloidă, pentru care pledează : hematuria discretă sau absentă, lipsa frecventă a HTA, IR progresivă în contrast cu volumul normal sau crescut al rinichilor şi examenul histologic care precizează diagnosticul.

4. *Rinichiul din mielomul multiplu* se manifestă de obicei prin proteinurie izolată şi mai rar prin SN. Imunoelectroforeza urinară evidenţiază paraproteine mielomatoase, diagnosticul fiind sprijinit şi de semnele extrarenale (modificări osoase, hiperprotidemie, anemie cu plasmocitoză, mielograma), precum şi de cele histologice. Se citează în 5—10% din cazuri asocierea la bolnavii cu mielom a amiloidozei renale.

DIAGNOSTICUL DIFERENŢIAL ETIOLOGIC

Se impune deosebirea amiloidozei renale *secundare* de amiloidozele *eredo-familiale,* dintre care mai frecventă este febra mediteraneană familială care survine la anumite grupări etnice (evrei, armeni, turci, arabi) şi este transmisă printr-o genă unică recesivă autosomală. Între amiloidoza secundară şi cea eredo-familială există unele deosebiri. În febra mediteraneană familială apar din copilărie sau adolescenţă episoade recidivante de febră însoţită de un sindrom abdominal acut tranzitor, revărsat pleural rapid rezolutiv, artrită, eritem de tip erizipeloid şi hematurii macro- sau microscopice, moartea survenind prin IR progresivă la o vîrstă relativ

Scanned with OKEN Scanner

precoce. Sînt relatate şi forme mai rare de amiloidoză familială, cum ar fi afecţiunea descrisă de MUCKLE şi WELLS în care amiloidoza este foarte frecventă, fiind asociată cu urticarie recidivantă, surditate neurosenzorială, sterilitate şi hiperglobulinemie, sau amiloidoza perireticulară familială BERGMAN, în care nefropatia este mai rară.

Amiloidoza primară nu se deosebeşte esenţial clinic şi morfopatologic de amiloidoza secundară. În afară de rinichi, afectează şi cordul, tractul gastro-intestinal, splina, ficatul, limba, tunelul carpian şi creierul. De obicei, descoperirea amiloidozei primare se face după vîrsta de 50 de ani şi este mai frecventă la bărbaţi. S-a dovedit că amiloidoza primară apare deosebit de frecvent în cursul procesului de îmbătrînire. *Amiloidoza senilă* se caracterizează prin depozite amiloide (care la peste 75 ani se găsesc în 15%, iar la peste 90 ani în 50% din cazuri). Amiloidoza senilă afectează în special cordul, creierul, pancreasul şi stă la baza unor manifestări care pot fi mai greu de încadrat diagnostic (insuficienţă cardiacă, demenţă senilă, diabet zaharat grav). Amiloidoza senilă este legată probabil de anomalii imunitare ale sintezei imunoglobulinelor observate frecvent la bătrîni şi care sînt apropiate de cele din mielomul multiplu. Proteinuria apare în 90% din cazuri, iar SN în 30—40%. IR este o complicaţie tardivă, dar reprezintă modalitatea obişnuită de deces.

EVOLUŢIE. COMPLICAŢII. PROGNOSTIC

Evoluţia formelor obişnuite ale amiloidozei renale duce la exitus de obicei în cîţiva ani, în medie după 2 ani de la stabilirea diagnosticului histologic. În cazurile cu SN sau IR prognosticul este rezervat. Poate surveni frecvent şi moartea subită. După KYLE, supravieţuirea este de 54% la 1 an, 26% la 3 ani şi 20% la 5 ani de la stabilirea diagnosticului. Există şi posibilitatea regresiunii depozitelor de amiloid, însă acest proces, dacă se produce, are loc foarte lent şi numai după mulţi ani de la îndepărtarea stimulului amilogen.

Complicaţiile amiloidozei renale sînt reprezentate îndeosebi de tromboza venei renale, de complicaţiile infecţioase şi de tendinţa la hemoragii. Tromboza venei renale se manifestă prin instalarea rapidă a unui SN sau a deteriorării bruşte a funcţiei renale, alteori prin IRA cu uremie rapid progresivă. Apariţia trombozei venei renale întunecă mult prognosticul amiloidozei. Alţi factori de agravare a prognosticului sînt reprezentaţi de intervenţiile chirurgicale, diverse infecţii, corticoterapie, anticoagulante, crizo- şi radioterapie.

TRATAMENTUL

Tratamentul etiologic al amiloidozei renale se adresează formelor secundare, în care de importanţă esenţială este vindecarea sau cel puţin stabilizarea bolii amiloidogene. În acest sens se indică tratamentul cît mai precoce medical şi/sau chirurgical al tuberculozei, osteomielitei, rectocolitei ulcero-hemoragice, bolii Crohn, supuraţiilor pulmonare, poliartritei reumatoide ş.a.

Scanned with OKEN Scanner

Tratamentul *simptomatic* se adresează SN, implicînd regim bogat în proteine în faza compensată și administrarea de diuretice, cu precauția de evitare a deshidratării excesive, care atrage riscul accentuării hipovolemiei, scăderea FG și a funcției renale, precum și declanșarea unei tromboze a venei renale. Este contraindicată corticoterapia în cazurile cu SN amiloid, deoarece favorizează dezvoltarea depozitelor de amiloid.

În nefropatia amiloidă cu IR se va aplica tratamentul corespunzător al IRC prin terapie conservatoare, dializă cronică, sau transplantare renală.

Tratamentul *patogenetic* sau *specific* utilizează o serie de droguri care ar putea încetini producerea substanței amiloide, intervenind în sinteza imunoglobulinelor. Au fost încercate în acest sens o serie de preparate citotoxice și imunosupresoare : Clorambucilul, Azathioprina, Ciclofosfamida și Metotrexatul, cu rezultate nesigure. Unele preparate par chiar să agraveze amiloidoza experimentală.

În ultimii ani, ca tratament specific se recomandă Colchicina, vizînd blocarea formării de amiloid, sau dimetilsulfoxidul (DMSO), pentru mobilizarea depozitelor amiloide din țesutul conjunctiv. Administrarea colchicinei se face în doze medii de 0,5 mg de două ori pe zi, uneori fiind necesare pînă la 2 mg/24 ore. Efectele secundare sînt reduse, deși trebuie ținut seama de riscul hematologic și teratogen al preparatului, care nu se va administra în primul trimestru al sarcinii. Aceste efecte adverse nu justifică însă renunțarea la acest preparat, mai ales la bolnavii cu funcție renală păstrată, unde este posibilă chiar regresiunea depozitelor de amiloid, observată pe biopsii renale reiterate. Se încearcă în prezent aplicarea DMSO și la bolnavii în stadiul nefrotic sau uremic, relatîndu-se unele ameliorări ale sindromului nefrotic și ale funcțiilor renale.

NEFROPATIA GLOMERULARĂ DIN LUPUSUL ERITEMATOS DISEMINAT

Localizarea renală a lupusului eritematos diseminat (LED), nefropatia lupică, prezintă o deosebită importanță prin frecvența, evoluția, gravitatea și particularitățile imunopatologice.

Frecvența nefropatiei lupice este variabilă după diverși autori, fiind în funcție de criteriile de afectare renală utilizate : clinico-biologice (60%) sau morfopatologice (90—100%).

În raport cu sexul, există o netă predominare la femei (90%), mai ales la cele de vîrstă tînără (15—30 ani).

Manifestările extrarenale sînt numeroase și de intensitate variabilă de la caz la caz. Cele mai importante sînt :

a) *semnele generale* (febră, astenie, slăbire) ;

b) *semnele cutanate* și *mucoase* (eritem facial, vespertilio, rash, leziuni discoide, noduli subcutanați, urticarie, fenomenul Raynaud, fotosensibilitate, alopecie, ulcerații bucofaringiene sau nazale) ;

Scanned with OKEN Scanner

c) *semnele articulare* (artralgii, poliartrită inflamatorie fără deformație);

d) *afectarea unor seroase* (pleurezie, pericardită);

e) mai rar, manifestări *pulmonare, endocardice* și *neuropsihice, adenopatii, splenomegalie, purpură.*

Manifestările renale. Există în mod obișnuit modificări urinare constînd în primul rînd din hematurie microscopică, asociată frecvent cu leucociturie și cilindrurie (cilindrii granuloși, hematici, hialini). Proteinuria este de regulă neselectivă, de intensitate variabilă. Mai deseori este importantă și duce frecvent la SN. Frecvența SN ar fi de aproximativ 60% din cazuri. SN se însoțește de creșterea relativă a gamaglobulinelor și deseori de colesterolemie normală.

HTA nu este obișnuită, dar este prezentă de obicei în cazurile severe și în cele tratate cu doze crescute de corticosteroizi. Deficitul funcției renale este de intensitate variabilă, în formele severe instalîndu-se IR cu evoluție prelungită sau chiar rapid progresivă.

MORFOPATOLOGIE

Modificările renale relevă un spectru larg de leziuni histologice, localizate inițial la nivelul glomerulilor renali. Tabloul clinic variază foarte mult, de la manifestări discrete, pînă la manifestări severe, în raport cu natura, întinderea și gravitatea leziunilor histologice.

a) *Aspectul de glomeruli cu leziuni minime* este relativ rar întîlnit. În aceste cazuri, în ME se pun în evidență depozite osmiofile și îngroșări difuze ale MB.

b) *Leziunile proliferative* reprezintă un aspect frecvent întîlnit și pot să constituie în cazurile precoce singura modificare. Proliferarea interesează celulele endotelio-mezangiale, fiind mai evidentă în porțiunea centrolobulară (fig. 13.11, *a*, *b*). Poate fi asociată cu depozite fibrinoide subendoteliale cu un caracter focal, segmentar sau difuz. La acest aspect se pot adăuga necroze (fig. 13.12) și tromboze mai mult sau mai puțin extinse ale anselor capilare, semilune epiteliale, realizînd aspecte membrano-proliferative (fig. 13.13), proliferative focal-segmentare, endotelio-mezangiale cu sau fără semilune epiteliale.

c) *Leziunile extramembranoase* sînt de obicei asociate cu leziuni proliferative difuze sau proliferative focal-segmentare și membrano-proliferative. Leziunea de „wire-loop", considerată ca tipică pentru nefropatia lupică, reprezintă o îngroșare a peretelui capilar dată de depozite extensive extramembranoase și membrano-proliferative (subendoteliale) (fig. 13.14).

d) *Corpii hematoxilinici (corpii Gross)*, considerați patognomonici pentru nefropatia lupică, apar în glomeruli și mai rar în hil sau vase, fiind constituiți din mici agregate de material amorf, bazofil, de formă rotundă sau ovalară, de dimensiunea unui nucleu limfocitar (fig. 13.15). Se colorează în mov-albăstrui pe coloratia HE sau în roșu-

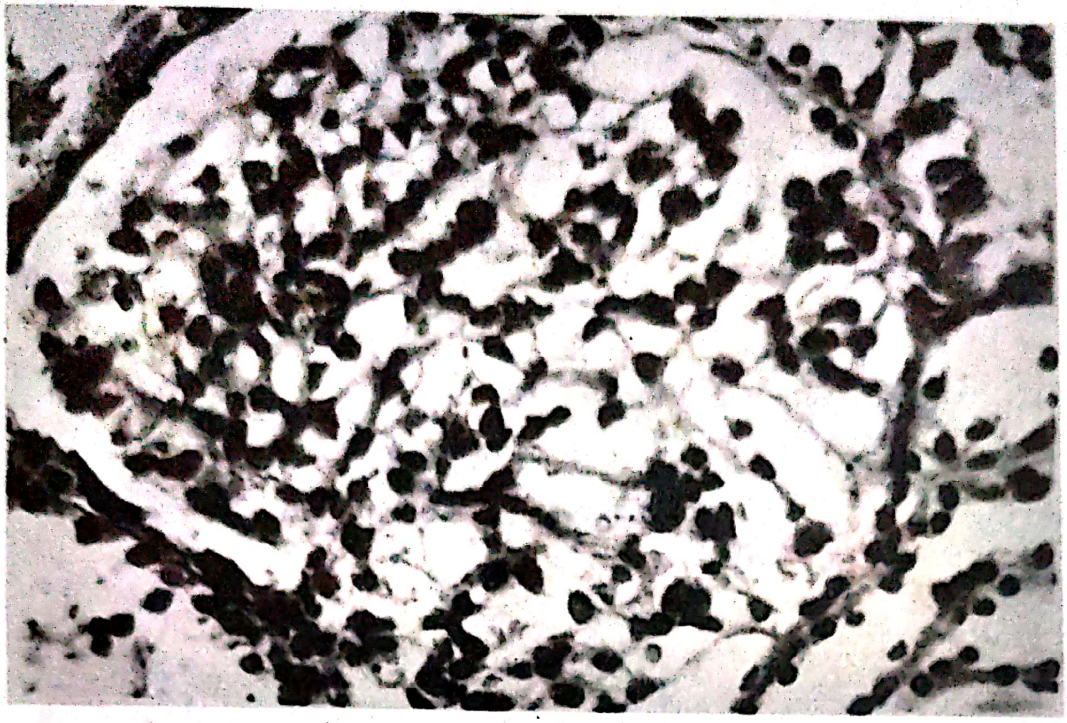


Fig. 13.11, *a*. Leziuni proliferative glomerulare endotelio-mezangiale.

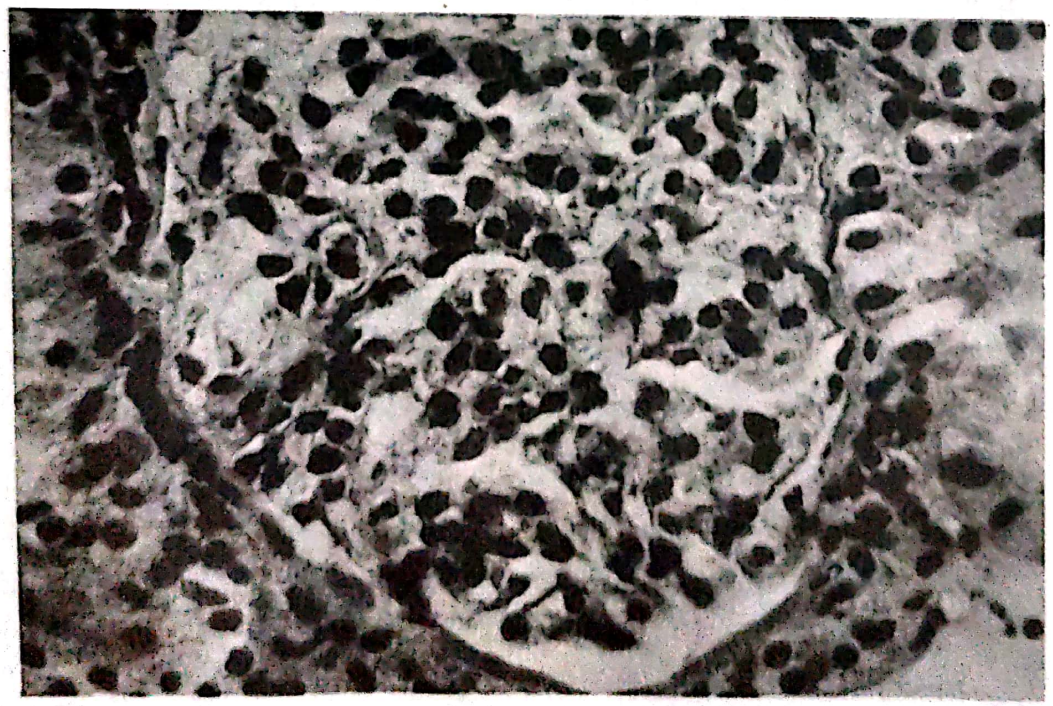


Fig. 13.11, *b*. Hipercelularitate endotelio-mezangială cu simfize parțiale ale capsulei.

Scanned with OKEN Scanner

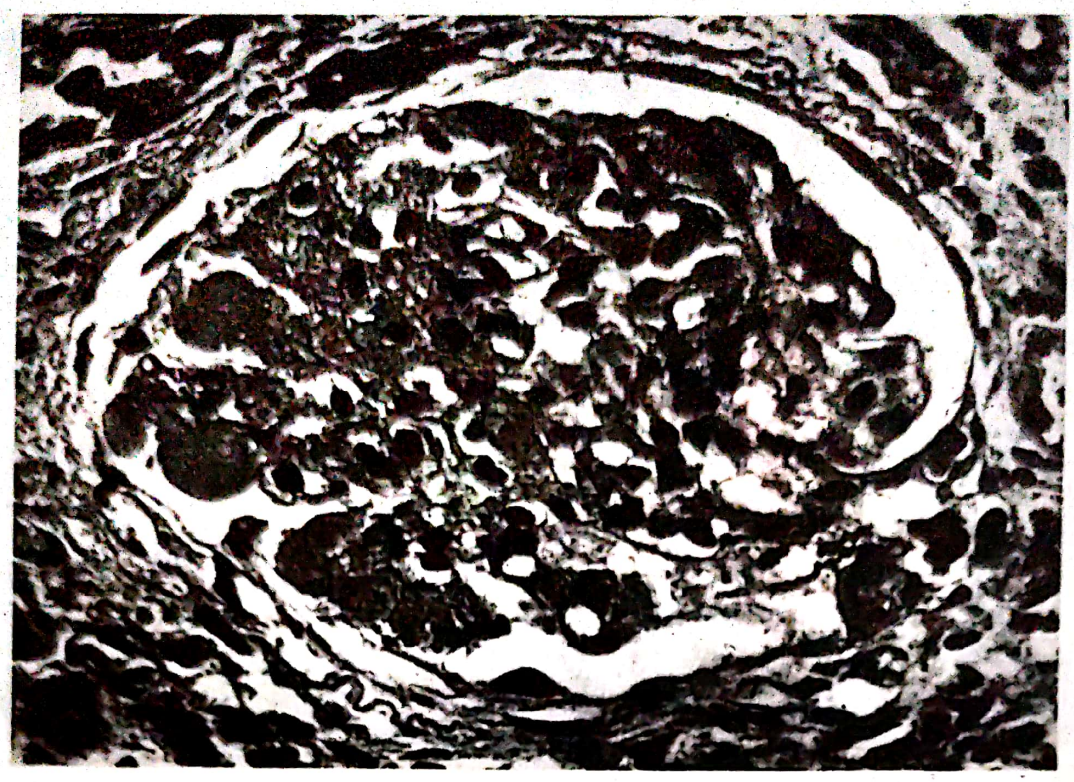


Fig. 13.12. Necroze segmentare ale anselor capilare glomerulare.

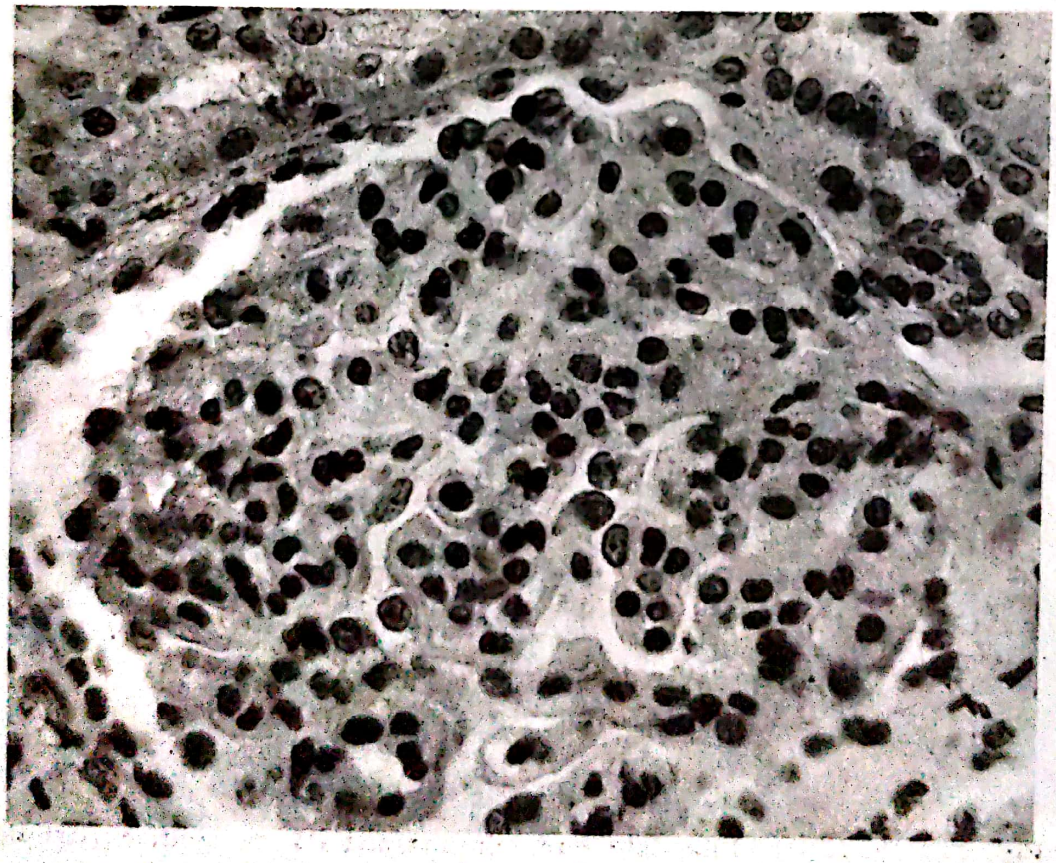


Fig. 13.13. Nefropatie glomerulară proliferativ-membranoasă.

Scanned with OKEN Scanner

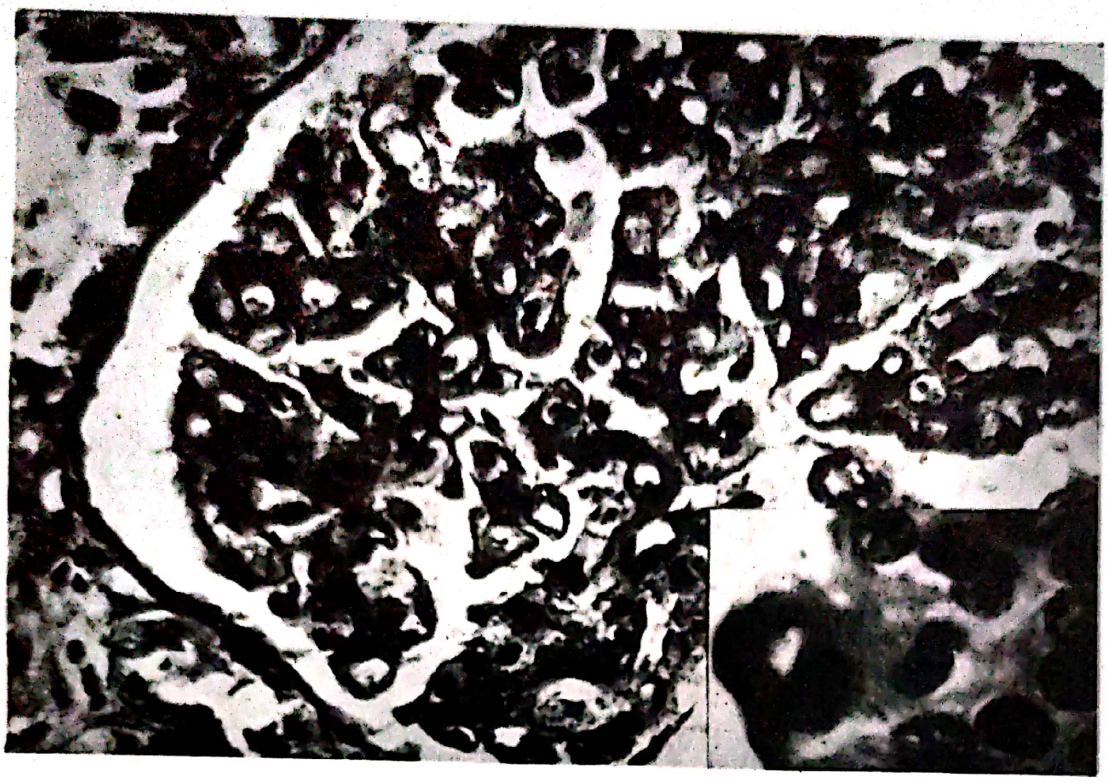


Fig. 13.14. Îngroșări ale anselor capilare glomerulare cu aspect de „wire-loop".

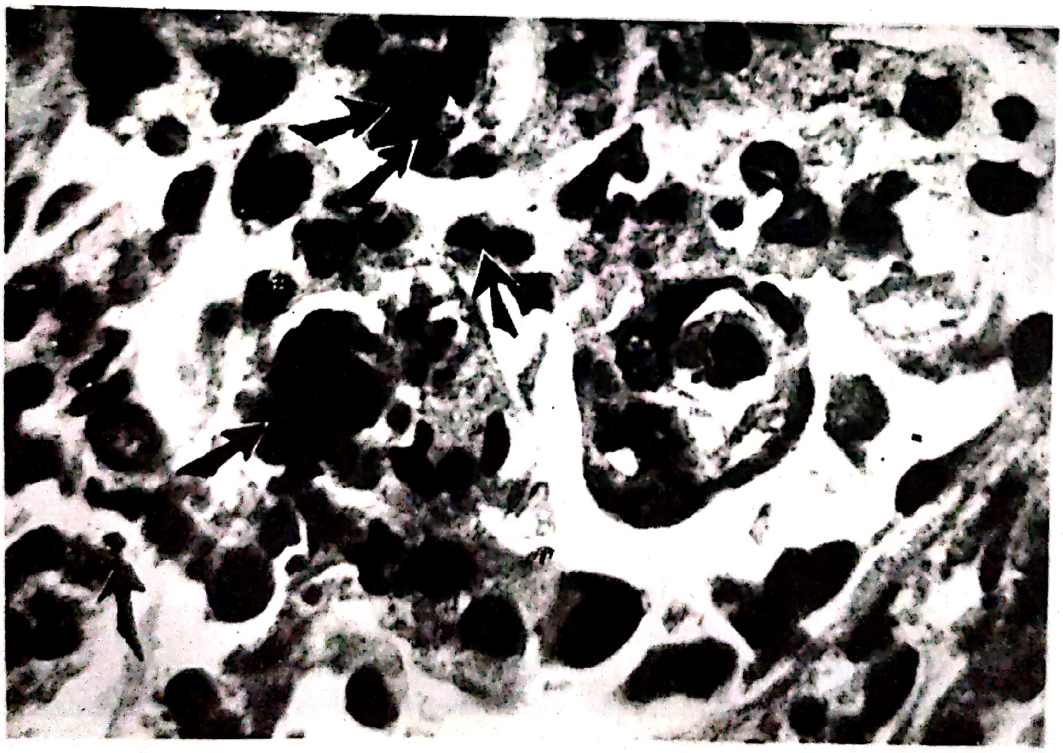


Fig. 13.15. Corpi hematoxilinici Gross.

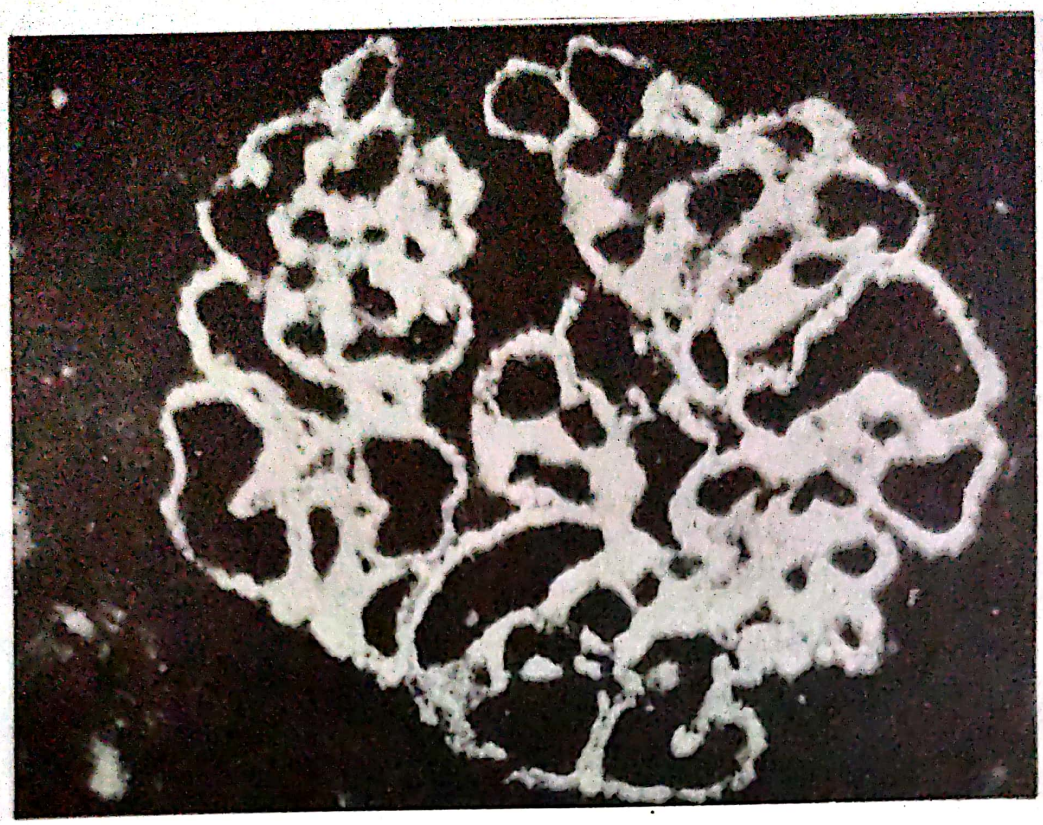


Fig. 13.16, *a*. Depozite granulare de gama-globulină în ansele capilare glomerulare și în unele zone de mezangiu. Imunofluorescență.

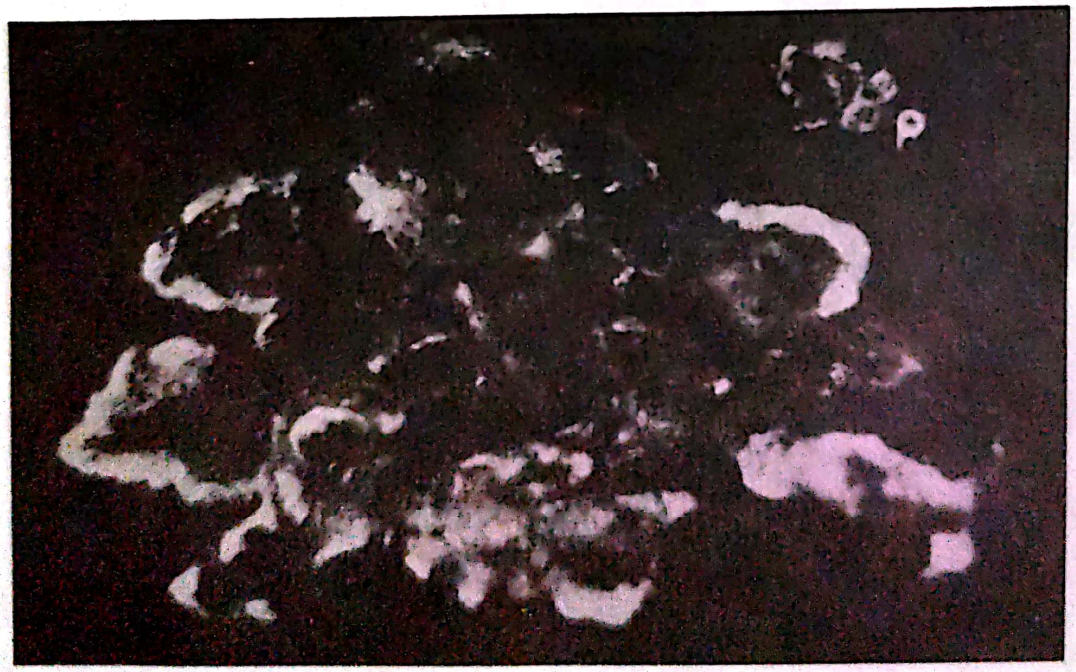


Fig. 13.16, *b*. Depozite extinse pseudoliniare la nivelul anselor capilare glomerulare periferice. Imunofluorescență.

Scanned with OKEN Scanner

Fig. 13.17, *a*. Îngroşări ale MB cu depozite osmiofile (O) intrabazale şi extramembranoase, ME×22 000.

Scanned with OKEN Scanner

purpuriu pe coloraţia *Feulgen*. Sînt alcătuiţi din ADN parţial depolimerizat, gamaglobuline, baze purinice şi pirimidinice. Specificitatea corpilor Gross a fost dedusă prin stabilirea identităţii lor citochimice cu structurile care se formează în cursul fenomenului Hargraves (celulele lupice). Unele ipoteze consideră corpii hematoxilinici ca derivînd din fragmentele nucleilor leucocitelor, care sînt fagocitate de celulele mezangiale.

În *IF* s-au evidenţiat depozite granulare de imunoglobuline de-a lungul peretelui capilar glomerular sau în mezangiu, îndeosebi IgG (fig. 13.16, *a*, *b*). În unele cazuri s-au semnalat şi depozite liniare în special la bolnavii de lupus cu funcţie renală mai puţin alterată.

În *ME* apare o îngroşare marcată a MB capilare determinată de depozite osmiofile formate din imunocomplexe şi constituenţi celulari (factori nucleari). Depozitele masive apar subendotelial, dînd aspectul de îngroşare vizibilă în MO („wire-loop"). În formele mai severe întreaga MB este delimitată de depozite marcate, în poziţie endo- şi extramembranoasă. Materialul osmiofil se poate găsi adesea în mezangiu şi chiar în grosimea MB (fig. 13.17). Un aspect particular îl constituie prezenţa de microtubuli cito-

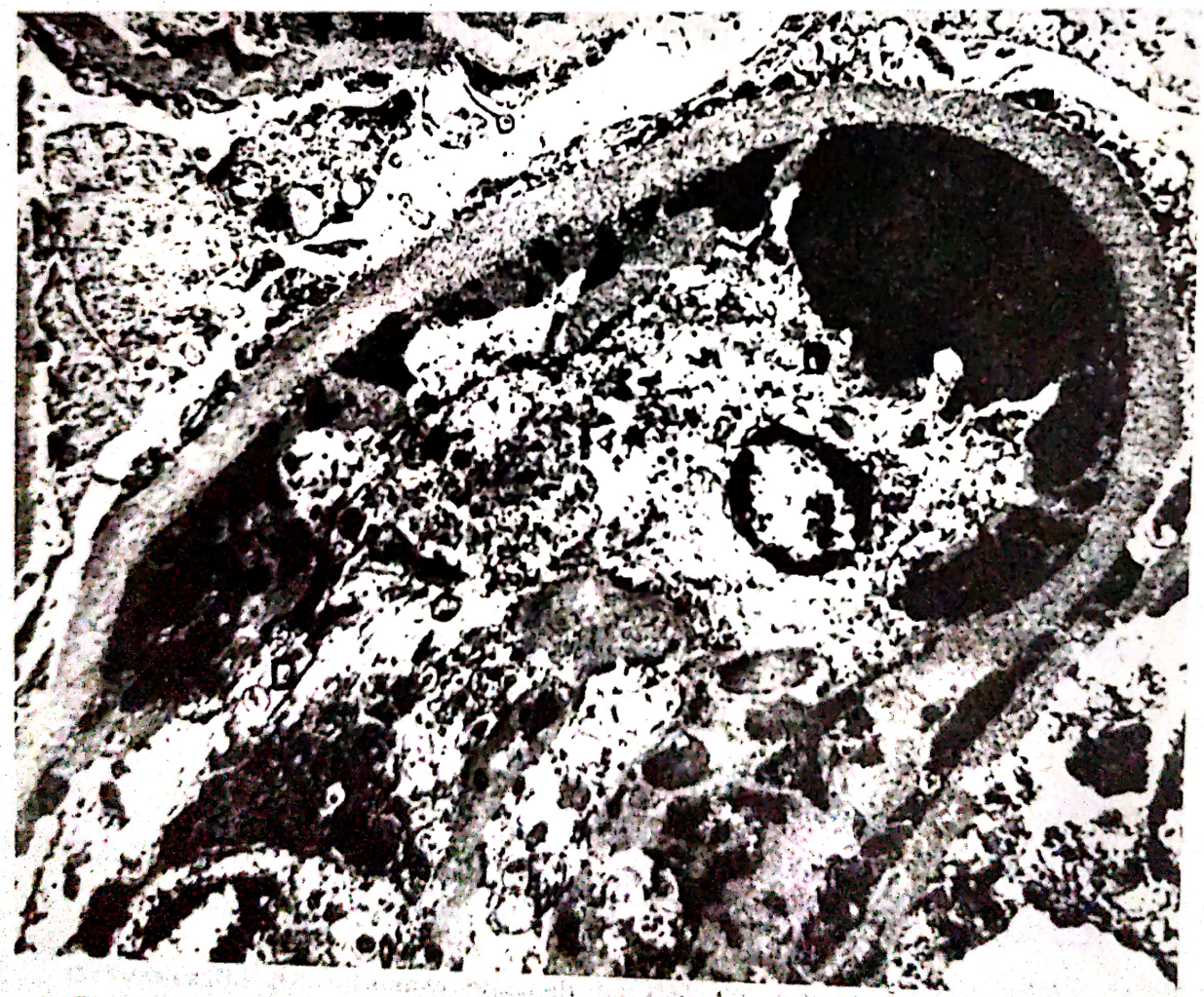


Fig. 13.17, b. Depozite electron-dense subendoteliale (Zollinger). ME×11 000.

plasmatici (de 200—240 Å), în endoteliul anselor capilare, microtubuli consideraţi ca fiind un produs de reacţie al reticulului endoplasmatic faţă de o infecţie virală. Corpii hematoxilinici apar ca agregate electronopace de cromatină nucleară. Fagolizosomi polimorfi mari se găsesc în citoplasma celulelor care conţin corpi hematoxilinici.

EVOLUŢIA ŞI PROGNOSTICUL LEZIUNILOR

Prognosticul nefropatiei lupice este strîns legat de tipul şi intensitatea leziunilor glomerulare. Corelaţia între aspectul morfologic şi timpul de supravieţuire este de peste 5 ani în leziunile extramembranoase şi proliferative. Leziunile proliferative focal-segmentare, cu lipsa depozitelor sau cu depozite subepiteliale, fără prezenţa celor subendoteliale sînt de un prognostic relativ mai bun.

MODIFICĂRILE BIOLOGICE ŞI IMUNOLOGICE

Dintre modificările *biologice* sînt constant întîlnite : accelerarea VSH şi leucopenia (sub 4 000/mm^3), însoţită de limfopenie (mai ales a limfocitelor T), iar în mod obişnuit de prezenţa anemiei şi trombocitopeniei, care pot avea caractere autoimune, precum şi de creşterea gamaglobulinelor serice.

Investigaţiile *imunologice* evidenţiază prezenţa anticorpilor antinucleari şi a celulelor LE, fără ca aceste teste să fie patognomonice LED. Sînt mai bine corelate cu perioadele de activitate ale bolii, scăderea concentraţiei serice a complementului (în special a C_3-ului), evidenţierea anticorpilor anti-DNA nativ în plasmă prin testul radioimunologic al lui FARR şi prezenţa unor crioglobuline mixte (J. F. BACH).

Dintre testele imunologice recent introduse pot fi menţionate : determinarea complexelor imune circulante (CIC), studiul celulelor T prin testul rozetelor şi cercetarea anticorpilor limfocitotoxici.

PATOGENEZA

Este legată de localizarea intraglomerulară a complexelor imune circulante DNA-anti-DNA, dovedită de evidenţierea prin IF a depozitelor granulare de IgG şi componente ale C în glomeruli, ca şi evidenţierea depozitelor de antigene endogene (în special DNA) sau exogene. Există numeroase date care arată că în majoritatea cazurilor active de LED există un nivel seric ridicat de CIC.

Factori etiologici multipli pot duce, pe căi diferite, la formarea de CIC prin producţie anormală de anticorpi sau autoanticorpi : factori genetici, virali, imunologici, endocrini şi medicamentoşi.

Scanned with OKEN Scanner

DIAGNOSTICUL POZITIV

Se pune pe baza asocierii semnelor renale cu una sau mai multe manifestări extrarenale care survin în absența oricărei etiologii aparente. Trebuie suspectat diagnosticul de nefropatie lupică în special la o femeie tînără, la care se constată apariția unei proteinurii, asociată cu sediment urinar patologic, dar mai ales apariția unui SN. Un SN la o femeie este foarte suspect (în 50% din cazuri) de a fi de origine lupică. Această suspiciune clinică este sprijinită de date *biologice nespecifice* (VSH accelerată, leucopenie, limfopenie, trombocitopenie, hipergamaglobulinemie, hipocomplementemie), de date cu valoare *specifică* (celulele LE, anticorpii anti-DNA nativ), precum și de datele examenului *histopatologic* efectuat din biopuncția renală (wire-loop, corpi GROSS).

CORELAȚII ANATOMO-CLINICE

Numeroase cercetări au arătat că nu există o corelație strictă între intensitatea manifestărilor clinico-biologice și tabloul morfopatologic. Totuși, s-a observat că :

a) în formele proliferative difuze apare în mod obișnuit o proteinurie importantă, care poate duce la instalarea unui SN impur cu hematurie și IR ;

b) în formele proliferative focale și în cele cu leziuni minime apare numai o proteinurie moderată și aceste forme nu evoluează de obicei spre IR ;

c) formele extramembranoase se însoțesc de proteinurie masivă și SN, IR survenind de obicei după o perioadă mai îndelungată de evoluție.

DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL

A) *Formele acute de boală* în care există febră, artralgii, splenomegalie și manifestări cutanate, impun diferențierea de hemopatii, septicemii, bruceloză, endocardita infecțioasă, de care pot fi deosebite prin investigațiile biologice menționate.

Formele cu predominare articulară pun în discuție reumatismul articular acut, poliartrita reumatoidă și alte colagenoze (PAN, SD, sindromul Wegener).

B) *Formele cronice* în care predomină nefropatia lupică, impun diagnosticul diferențial cu NGC și SN primitive sau secundare.

EVOLUȚIE. COMPLICAȚII. PROGNOSTIC

Evoluția nefropatiei lupice are loc în pusee, separate de perioade de remisiune avînd durată variabilă și ducînd în majoritatea cazurilor la IR.

Decesul survine prin IR sau datorită unor accidente neurologice, hemoragice sau infecțioase.

Scanned with OKEN Scanner

TRATAMENTUL

În prezent, tratamentul LED se bazează pe aplicarea corticosteroizilor, a căror eficacitate este bine stabilită în ceea ce privește manifestările extrarenale și complicațiile care implică uneori risc vital.

Tratamentul general recomandă repaus prelungit la pat în cursul puseelor de activitate, evitarea expunerii la soare, a medicamentelor și substanțelor chimice „lupogene" (coloranți de păr, procainamida, hidralazina, sulfamidele, fenotiazinele etc.), precum și tratarea energică a infecțiilor intercurente.

Formele cu manifestări extrarenale moderate pot fi controlate cu ușurință prin aplicarea terapiei cu acid acetilsalicilic, antiinflamatoare nesteroidiene sau antimalarice (Hidroxiclorochina, 600 mg/zi).

La pacienții cu nefropatie lupică mai puțin severă, asociată cu leziuni minime sau focale se recomandă corticoterapia în doze mici (30—40 mg Prednison/zi), timp de 6—8 săptămîni și urmărirea clinico-biologică atentă a bolnavilor. Se pot asocia uneori medicamente citotoxice pentru scăderea dozei totale de corticosteroizi.

În formele cu leziuni extramembranoase, răspunsul la tratament este mai puțin satisfăcător prin corticoterapie izolată. Uneori s-au obținut remisiuni complete prin asocierea corticosteroizilor (Prednison 40 mg/zi) cu un imunosupresor (Azathioprina sau Ciclofosfamida, 1—2,5 mg/kgc/zi) timp de 6 luni. Se poate începe tratamentul și cu metil-prednisolon solubil pe cale i.v. sau în perfuzie în doze masive (1 000 mg/zi la 2 zile, în total 3—10 g). Ulterior, terapia poate fi continuată cu corticosteroizi pe cale orală.

În formele proliferative difuze este indicată în general o terapie mai agresivă cu doze de 1,5—2 mg/kgc/zi Prednison timp de 2 luni, scăzînd apoi treptat dozele pînă la 0,5 mg/kgc/zi, tratament care va fi continuat timp de 6 luni. În cazul în care în primele 2—3 luni nu se obțin rezultate satisfăcătoare, se asociază tratamentul imunosupresor (Azathioprina, Ciclofosfamida).

În cazurile cu IR rapid progresivă și semne de coagulare intraglomerulară la examenul histopatologic, se poate aplica și heparinoterapia.

În formele oligoanurice se va începe terapia prin corticosteroizi și/sau imunosupresoare, aplicîndu-se în mod tranzitor și hemodializa, pentru a se permite instalarea efectelor medicației „patogenetice".

În formele acute, severe, de gravitate extremă, progresive, care duc la deteriorarea rapidă a funcției renale și care pot fi asociate cu o angeită difuză, tratamentul medicamentos cu imunosupresoare și corticosteroizi pe cale orală și/sau i.v. este de obicei ineficace. În astfel de cazuri, tratamentului medicamentos i se asociază plasmafereza. Rezultatele favorabile obținute prin această metodă, atît în cazuri cu CIC crescute cît și fără evidențiere de CIC, sugerează că succesul terapeutic poate fi legat nu numai de sustragerea unor Ag libere și/sau Ac ori a CIC, ci și de stimularea SRH-ului prin epurarea imunoreactanților depuși la acest nivel.

Scanned with OKEN Scanner

NEFROPATIA GLOMERULARĂ DIN PURPURA REUMATOIDĂ

Purpura reumatoidă, descrisă de SCHÖNLEIN şi HENOCH, reprezintă o entitate caracterizată prin erupţie purpurică (cu trombocite şi teste de hemostază în limite normale), manifestări articulare, semne abdominale şi de afectare renală. Atingerea viscerală multiplă şi plurifocală traduce o vascularită asociată de obicei cu infiltraţie perivasculară.

ETIOLOGIA

Nu este bine precizată. Pot fi însă deosebite mai multe forme etiologice :

a) *postinfecţioasă* (streptococică sau virală) ;

b) *toxialergică* (după medicamente, contact cu alergene chimice sau alimentare, vaccinare, seroterapie, înţepături de insecte), survenind mai ales la bolnavi cu teren alergic (25% din cazuri) ;

c) *idiopatică*, fără factori declanşaţi aparenţi, în unele cazuri precedînd o boală autoimună.

MORFOPATOLOGIE

În nefropatia glomerulară din purpura Schönlein-Henoch, leziunile glomerulare demonstrate prin biopuncturi renale, repetate, arată o trecere gradată de la modificări focale şi segmentare la modificări difuze glomerulare. Leziunile au un caracter predominant proliferativ, de tipul nefropatiei glomerulare endotelio-mezangiale, cu sau fără semilune epiteliale sau de tipul nefropatiei glomerulare membrano-proliferative.

Leziunile focale şi segmentare sînt frecvent întîlnite în stadiile precoce ale bolii. Unii glomeruli prezintă alterări structurale segmentare de tip proliferativ endotelio-mezangial, cu necroze fibrinoide ale unor anse capilare şi tromboze intracapilare la periferia unor lobuli. În aceste zone se pot observa sinechii ale capsulei şi proliferări ale celulelor extracapilare. Leziunile focal-segmentare pot evolua către organizare, cu formarea de cicatrici hialine vizibile la periferia lobulilor. În alte cazuri este posibilă evoluţia către o nefropatie glomerulară difuză, sau către o glomerulonefrită cronică.

Leziunile difuze se caracterizează prin afectarea tuturor glomerulilor renali. Spaţiile mezangiale apar lărgite, cu depozite uneori masive vizibile în IF alături de modificările proliferative endotelio-mezangiale şi de tromboze intracapilare. Membrana bazală glomerulară apare îngroşată cu proliferarea celulelor extracapilare şi formarea de semilune mari, care pot umple complet spaţiul de filtrare. În IF se remarcă depozite granulare sau liniare de IgG şi IgA la nivelul membranelor bazale şi în mezangiu.

Studiile de microscopie electronică nu indică modificări caracteristice faţă de cele vizibile în microscopia optică. Celulele endoteliale apar tume-

Scanned with OKEN Scanner

fiate, iar procesele podocitare sînt fuzionate, cu o creştere de substanţă osmiofilă în citoplasmă.

Membrana bazală periferică prezintă îngroşări segmentare sau difuze cu depozite subendoteliale sau subepiteliale, dînd aspecte de dedublare a membranei bazale în jurul depozitelor. În citoplasma celulelor endoteliale au fost observate particule de tip „virus like". Modificările mezangiale se manifestă printr-o îngroşare severă a matricei prin depozite osmiofile cu discretă hipercelularitate mezangială.

Modificările tubulare sînt mai evidente în segmentele proximale şi se exprimă prin atrofia sau dilatarea lor cu cilindrii eozinofili în lumen şi granule de hialin în citoplasma nefrocitelor. Pe materialul de biopsie renală, modificările vasculare sînt nesemnificative. Uneori se întîlnesc leziuni de arteriolonecroză. Variabilitatea aspectelor structurale glomerulare pare să fie expresia unor injurii imunologice repetate.

Prognosticul nefropatiei glomerulare Schönlein-Henoch corespunde formei de atingere glomerulară. În nefropatia glomerulară cu leziuni pronunţate extracapilare, prognosticul este nefavorabil.

PATOGENEZA

Nu este cunoscută. Există o serie de argumente care pledează pentru intervenţia unui proces imunologic prin complexe imune circulante sau complexe formate la nivelul mezangiului glomerular. Mecanismul ar fi declanşat de infecţii bacteriene sau virale la nivelul mucoaselor respiratorii sau digestive cu hiperproducţie de IgA, ceea ce ar explica apariţia CIC şi depunerea lor sub formă granulară la nivelul glomerulilor.

TABLOUL CLINIC

Purpura reumatoidă apare mai frecvent la copii şi adolescenţi de sex masculin şi mai rar la adulţi, predominînd la bărbaţi.

Manifestările extrarenale sînt deosebit de importante pentru diagnosticul bolii. Ele sînt reprezentate de : a) *sindromul purpuric* care predomină la faţă şi extremităţile inferioare, cu apariţie în pusee şi fără asociere cu anomalii biologice (număr normal de trombocite, hemostaza normală) ; b) *sindromul articular,* cu artralgii fugace şi, mai rar, artrite inflamatorii, cu fenomene periarticulare de tendinită şi mialgii, survenind de obicei în pusee la nivelul membrelor inferioare, paralel cu fenomenele purpurice ; c) *sindromul abdominal* (25%) cu dureri abdominale şi tulburări de tranzit intestinal, iar uneori cu aspect de abdomen acut asociat cu hematemeză sau melenă ; d) *manifestările generale* sînt de obicei discrete : subfebrilitate, astenie, anorexie.

Manifestările renale sînt frecvente, dar pot fi tranzitorii, ceea ce explică datele discordante asupra frecvenţei atingerii renale în cursul bolii (20—66%). Semnele renale pot preceda sau însoţi manifestările purpurice, iar uneori pot apare tardiv (după 2 luni pînă la 2 ani) cînd boala este aparent vindecată.

Scanned with OKEN Scanner

Semnul principal este reprezentat de *hematurie,* de obicei macroscopică și capricioasă, izolată sau cu proteinurie moderată. În unele cazuri poate apare doar proteinuria izolată. La 25—50% dintre bolnavi apare SN, care afectează în special sexul masculin. Tabloul clinic poate sugera o NGA atipică cu tensiune arterială normală și fără edeme. Mai rar pot fi prezente edeme discrete și HTA, însă de obicei în perioada terminală. Tabloul biologic nu este caracteristic. Concentrațiile serice de IgA sînt crescute la mai mult de jumătate din cazuri, iar componentele complementului seric sînt aproape întotdeauna în limite normale.

PROBELE FUNCȚIONALE RENALE

Sînt în general normale în faza inițială. Se poate constata uneori o scădere precoce a capacității de concentrație în formele difuze, precum și forme cu IR (10—15%), care pot fi chiar rapid progresive.

DIAGNOSTICUL POZITIV

Se bazează pe confruntarea datelor clinice (purpură, artralgii, dureri abdominale) cu cele anatomo-patologice constatate pe biopsiile renale și datele biologice (creșterea IgA serice, complement seric normal).

DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL

Trebuie făcut cu GNA poststreptococică, în care edemele și HTA sînt caracteristice, precum și cu alte NG secundare unor boli autoimune (angeita necrozantă, crioglobulinemia mixtă, poliartrita reumatoidă, boala Waldenström, LED ș.a.).

NG din purpura reumatoidă prezintă unele elemente comune cu boala BERGER : prezența depozitelor de IgA la nivelul mezangiului glomerular și în capilarele cutanate, precum și alterațiile histologice asemănătoare. Diferențierea celor două nefropatii se poate face pe baza datelor clinice constatate în purpura Schönlein-Henoch (artrită, purpură, afectare viscerală), în timp ce boala Berger se manifestă prin pusee recidivante de hematurie macroscopică fără semne extrarenale.

FORME CLINICE

Nefropatia purpurei reumatoide poate avea următoarele forme clinice :

a) *forma oligosimptomatică* cu hematurie și/sau proteinurie ;

b) *forma cu SN* care poate fi tranzitorie (cîteva luni) sau persistentă, evoluînd către exitus ;

c) *forma oligoanurică* evoluînd clinic ca o GNRP cu IR și traducînd de obicei leziuni difuze cu formare de semilune epiteliale.

Scanned with OKEN Scanner

EVOLUȚIE

În general, boala regresează spontan. Majoritatea cazurilor care survin la copii evoluează spre vindecare fără tratament specific. Pot surveni însă uneori episoade recidivante.

PROGNOSTICUL

Este în funcție de tipul histopatologic, fiind relativ favorabil în formele proliferative focale, în timp ce formele cu leziuni extracapilare întinse pot duce la deces prin IR rapid progresivă (în 15% din cazuri). SN persistent are de asemenea un prognostic rezervat.

TRATAMENT

Deoarece se consideră că în prezent terapia nu poate influența evoluția nefropatiei, în formele obișnuite se recomandă numai măsuri igieno-dietetice, eliminarea unor eventuale boli infecțioase sau alergice și evitarea unui tratament agresiv. În formele grave, cu leziuni proliferative extracapilare este indicată heparinoterapia precum și administrarea de antiinflamatoare (indometacina) și antiagregante plachetare (Persantin, Anturan). Se pare că administrarea corticosteroizilor nu influențează nefropatia, dar poate ameliora manifestările extrarenale ; uneori ar putea fi de asemenea utilă și ciclofosfamida.

SINDROMUL HEMOLITIC UREMIC (SHU)

Sindromul hemolitic uremic, descris în 1955 de GASSER, face parte din grupul afecțiunilor glomerulare prin alterări vasculare. Boala se manifestă clinico-biologic prin anemie hemolitică microangiopatică, trombocitopenie și IRA. Apare mai frecvent la copii, în special sub 4 ani, dar și la adult, de obicei la femei în perioada postpartum.

ETIOLOGIA

Nu este precizată. Au fost incriminați diverși agenți infecțioși, în special de natură virală : coxsackie, mixovirus influenzae, ECHO, arbovirus, alteori salmonella, pseudomonas și E.coli.

PATOGENEZA

Mecanismul patogenetic ar putea fi în legătură cu reacții imunologice anormale față de diverși stimuli antigenici, care duc la o alterare endotelială primară a capilarelor glomerulare. Aceasta constituie baza produ-

Scanned with OKEN Scanner

cerii unor coagulări intravasculare glomerulare manifestată la nivelul glomerulilor prin microtrombi capilari, necroze fibrinoide arteriolare și modificări proliferative difuze.

MORFOPATOLOGIE

Principala manifestare anatomo-clinică este coagularea intravasculară sistemică cu reacții inflamatorii proliferative și microtromboze în glomerulii renali. Histologic, un aspect caracteristic al leziunilor renale îl constituie microtrombozele capilarelor glomerulare, focale sau difuze, însoțite de necroze ale pereților capilari (fig. 13.18). Trombii se pot extinde din arteriola aferentă în capilarele glomerulare. Se pot întîlni modificări segmentare ale capsulei glomerulare cu semilune epiteliale (fig. 13.19). Unele anse apar ectaziate cu aspecte pseudoanevrismale. În fazele mai avansate, microtrombozele sînt reduse numeric, aspectul dominant fiind dat de proliferările glomerulare focal-segmentare cu semilune epiteliale. La nivelul vaselor, trombii granulari sînt frecvent acoperiți de celule endoteliale proliferate. Intima este îngroșată, amintind leziunile de arteriolohialinoză din nefroangioscleroza malignă. În vecinătatea arteriolelor aferente se pot întîlni granuloame descrise ca structuri glomeruloide. Modificările tubulare includ cilindrii hialini, pigment hemosiderinic în citoplasma epiteliului tubilor contorți proximali și diferite grade de atrofie tubulară. Ocazional interstițiul este sediul unui infiltrat inflamator cronic.

Fig. 13.18. Focare de necroză ale anselor capilare glomerulare.

Scanned with OKEN Scanner

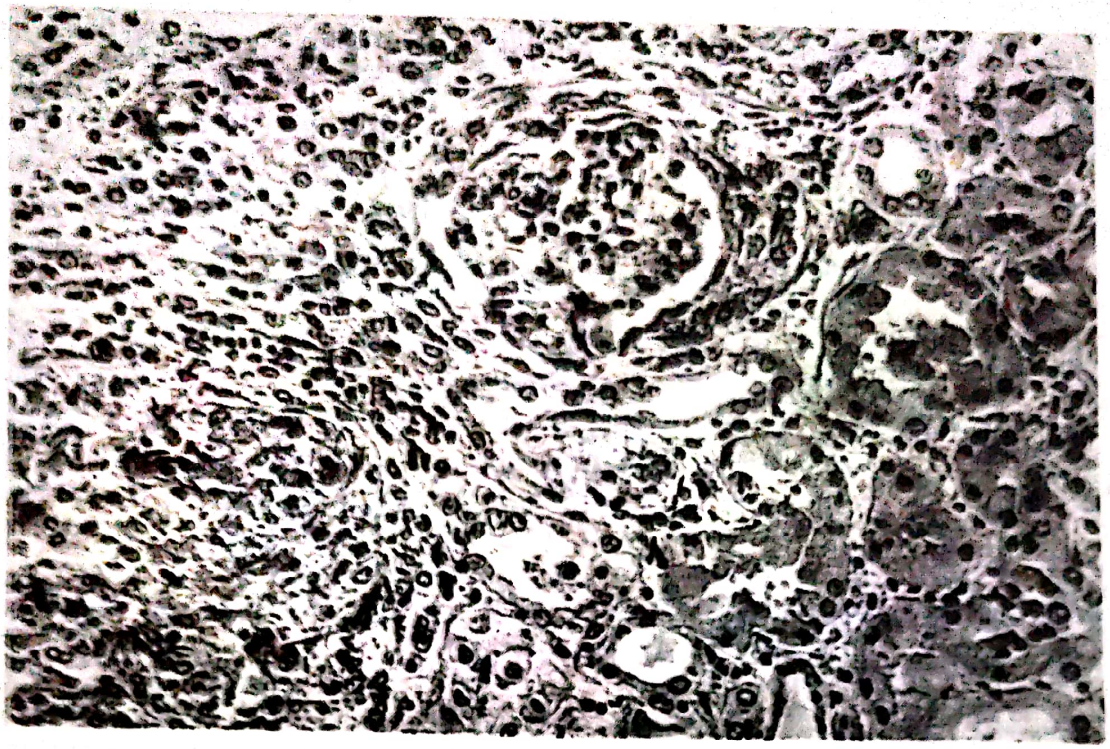


Fig. 13.19. Semilune epiteliale.

În IF s-au pus în evidență la nivelul glomerulilor depozite granulare de IgA, IgG, IgM, complement și fibrinogen. Depozitele de IgG și fibrinogen au fost demonstrate la nivelul arterelor și arteriolelor și în spațiul capsular.

În ME se remarcă la nivelul capilarelor glomerulare material granular sau fibrilar. În stadiile incipiente apar celule endotelio-mezangiale cu o citoplasmă spumoasă. MB capilară este îngroșată, fiind interesată îndeosebi lamina rara interna. Particulele ovale din lamina densa au fost interpretate ca particule virale. Matricea mezangială este ușor crescută cu discretă proliferare a celulelor mezangiale.

TABLOUL CLINICO-BIOLOGIC

Este caracterizat de triada : hemoliză intravasculară cu modificări tipice ale morfologiei eritrocitelor, trombocitopenie cu diateză hemoragică și IRA anurică.

La copii debutul are loc cu o fază prodromală lipsită de gravitate, manifestată prin gastroenterită nespecifică sau infecție respiratorie superioară, după care se instalează brutal tabloul tipic de boală cu slăbiciune, paloare, purpură, oligurie și IR. Examenul urinii arată proteinurie, hematurie cu cilindrii hematici și granuloși, iar inconstant leucociturie redusă. Există uneori hemoglobinurie și produși de degradare ai fibrinei în urină. Se pot asocia hematemeză, melenă, convulsii și comă.

Scanned with OKEN Scanner

La adulți, debutul poate fi asemănător celui de la copii, cu tulburări gastro-intestinale și semne de infecție respiratorie superioară, pentru ca ulterior să se instaleze rapid oligoanuria cu uremie și edeme (25%), HTA (50%), insuficiență cardiacă, echimoze, peteșii, purpură, hepatosplenomegalie (30—40%), icter și semne neurologice (hemiplegie sau comă).

Datele de laborator arată o anemie hemolitică microangiopatică cu modificări caracteristice ale eritrocitelor (fragmentate, în „coajă de ou", „în coif"). Pot fi prezente în sîngele periferic microsferocite și normoblaști. De asemenea mai apar : reticulocitoză, hiperbilirubinemie, scăderea haptoglobinei serice, hiperglobinemie și trombocitopenie (de obicei sub 50 000/mm^3) însoțită rareori de prăbușirea factorilor coagulării. Testul Coombs direct este negativ.

FORMELE ETIOLOGICE ALE SHU LA ADULT

a) Pot apare forme *primitive,* de obicei asociate cu o infecție, al cărei rol etiologic nu este precizat.

b) Forme *secundare* SHU pot apare în cursul nefroangiosclerozei maligne, colagenozelor (PAN, granulomatoza Wegener, SD, LED), colitei ulceroase, necrozei corticale renale prin fenomen Schwartzmann generalizat, sindromului Waterhouse-Friederichsen, reacției de rejet a transplantului renal, în diverse forme de NG și relativ frecvent în cancere metastazante.

Există și forme clinice asociate cu sarcina, care apar în timpul sarcinii, sau însoțind complicațiile acesteia (retenția de placentă, abruptio placentae, toxemie eclamptică), sau după avortul septic.

Mai rar, poate surveni sub forma unei IRA postpartum cu aspect idiopatic. Acest tablou se instalează la cîteva zile sau săptămîni după o sarcină care a evoluat fără complicații, la femei fără antecedente nefrologice. Debutul este brusc cu astenie, grețuri, vărsături, oligoanurie, IR rapid progresivă HTA și în unele cazuri insuficiență cardiacă refractară și tulburări neurologice.

Sînt descrise și forme de SHU asociate cu utilizarea de medicamente contraceptive orale.

DIAGNOSTICUL POZITIV

Se bazează pe apariția unei IR severe cu oligoanurie, asociată cu anemie, trombopenie și deseori diateză hemoragică. Diagnosticul este susținut în plus de modificările eritrocitare la examenul frotiului sanguin și de semnele de hemoliză.

Scanned with OKEN Scanner

DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL

Trebuie făcut cu :

1. *Purpura trombotică trombocitopenică (boala MOSCHOWITZ)* foarte apropiată etiologic și patogenetic de SHU după unii autori, și caracterizată prin febră (98%), purpură trombotică trombocitopenică, anemie hemolitică și tulburări neurologice (monoplegii, hemiplegii, paralizii ale nervilor cranieni, crize epileptice). Afectarea renală se caracterizează prin hematurie cu sau fără proteinurie, leucocituri, cilindrurie și/sau azotemie. Spre deosebire de SHU, în boala Moschowitz afectarea renală este mai puțin severă decît gravitatea atingerii neurologice care reprezintă principala cauză a decesului, iar histologic, deși tabloul este foarte asemănător, predomină leziuni ale arteriolelor preglomerulare.

2. *Alte cauze de hemoliză acută,* reprezentate de anemiile hemolitice autoimune, mai ales medicamentoase, transfuzii incompatibile, anemii hemolitice (tip Donath-Landsteiner prin aglutinine la rece), hemoglobinuria paroxistică nocturnă (boala Marchiafava — Michelli) și șocul septic. Aceste afecțiuni hemolitice acute nu prezintă însă modificările eritrocitare caracteristice SHU.

EVOLUȚIE. COMPLICAȚII. PROGNOSTIC

Evoluția este dominată de apariția unor pusee hemolitice repetate, IR cu evoluție prelungită și uneori de semne neurologice.

Mortalitatea este variabilă fiind în faza acută de aproximativ 20%. Este posibilă și vindecarea clinică după cîteva săptămîni sau luni, dar majoritatea bolnavilor evoluează spre IRC.

Prognosticul este mai rezervat la pacienții peste 5 ani, la cei cu oligurie de peste 3 zile și la cei cu afectarea sistemului nervos central.

TRATAMENTUL

Implică aplicarea de urgență a transfuziilor sanguine și a dializei pentru a controla IR pînă la eventuala restabilire a funcțiilor renale.

Pentru a împiedica continuarea procesului de coagulare intraglomerulară și producerea de microtrombi, se recomandă heparinoterapia la început pe cale i.v., iar apoi prin administrare s.c. timp de cîteva luni. Există însă riscul unor complicații hemoragice. Asocierea fibrinoliticelor este contraversată. Se mai recomandă utilizarea antiagregantelor plachetare : dipiridamol (Persantin), sulfinpirazona (Anturan).

Corticoterapia a fost utilizată pentru a controla trombocitopenia, dar rămîne discutabilă, deoarece poate favoriza o coagulare intravasculară.

În cazurile grave și rezistente la tratament, cu HTA severă, anemie hemolitică masivă, trombopenie persistentă și CIVD s-a recomandat ne-

Scanned with OKEN Scanner

frectomia bilaterală cu scopul de a elimina organul în care se produce consumul de trombocite și coagularea intravasculară.

Baza tratamentului rămîne însă aplicarea dializei imediat după stabilirea diagnosticului, chiar în cazurile cu anurie prelungită, deoarece este uneori posibilă revenirea, cel puțin parțială, a funcțiilor renale.

Tratamentul simptomatic constă în aplicarea medicației antiinfecțioase (antibiotice), tratamentul HTA și a insuficienței cardiace, precum și corectarea tulburărilor hidro-electrolitice și acido-bazice asociate.

NEFROPATIA GLOMERULARĂ DIN PERIARTERITA NODOASĂ

Periarterita nodoasă (PAN) este o boală de colagen caracterizată prin leziuni vasculare focale, localizate în toate organele. Apare mai frecvent la bărbați, în a 6-a decadă de viață.

Afectarea renală în PAN apare în 80—90% din cazuri, manifestîndu-se inițial prin hematurie și sediment urinar bogat (sediment „telescopat"), cilindrurie (cu prezența de cilindri hialini, granuloși, hematici) și proteinurie de obicei moderată. În cazuri rare apare un SN, caracterizat printr-o intensitate mai redusă a proteinuriei și a hipoprotidemiei decît ar fi de așteptat în raport cu importanța edemelor.

Pot apărea diverse manifestări clinice, în raport cu tipul leziunilor renale. Cel mai deseori se întîlnește un sindrom nefritic acut care poate însoți manifestările clinice obișnuite ale PAN. Tabloul NGA este însă atipic, iar semnele extrarenale atrag atenția asupra posibilității existenței unei PAN. Apariția unor crize dureroase lombare unilaterale cu debut brusc, urmate de hematurie microscopică, care poate fi prelungită, este legată de prezența unor mici infarcte renale.

Uneori evoluția este rapid progresivă spre uremie și moarte în cursul fazei acute. Alteori, evoluția este asemănătoare, timp de cîteva săptămîni, cu aceea a unei GNA poststreptococice. HTA poate lipsi inițial, dar apare ulterior și poate lua aspectul de HTA severă sau malignă.

Este caracteristică NG din PAN o alterare mai puternică a capacității de concentrație față de filtrația glomerulară. Obișnuit, IR progresivă este o manifestare tardivă a nefropatiei din PAN. Ea poate însă surveni pe parcursul evoluției ca o IRA cu oligoanurie și exitus.

MANIFESTĂRILE EXTRARENALE

Domină deseori tabloul clinic, fiind reprezentate de : febră, care reprezintă un semn important („o nefropatie asociată cu febră ridică suspiciunea de PAN pînă la proba contrarie"), scăderea ponderală pînă la caşexie, tahicardie, poliartralgii, nevrită periferică, crize dureroase abdominale severe și neexplicate, mialgii, tulburări neurologice. Biologic,

Scanned with OKEN Scanner

VSH este accelerată, apare leucocitoză cu eozinofilie, anemie hemolitică microangiopatică, uneori hiperglobulinemie. Pot apare și semne de infarct visceral : miocardic, pulmonar, splenic sau renal.

ETIOPATOGENIA

Nu este încă bine cunoscută. PAN este produsă probabil prin reacții de hipersensibilizare la antigene bacteriene, substanțe toxice sau medicamentoase.

MORFOPATOLOGIE

Leziunile glomerulare sînt de tip proliferativ sau destructiv. Deseori se observă depuneri de material fibrinoid sau trombi intracapilari. Tabloul histologic poate lua aspectul unei GNRP cu semilune epiteliale și diverse grade de hialinizare (fig. 13.20). Leziunile sînt difuze sau localizate.

În IF se remarcă o fixare intensă a serului antifibrinogen la nivelul glomerulilor și a unor vase necrozate (aspect de „foi"), în coroană, periglomerular. Leziunilor glomerulare li se asociază leziuni vasculare la nivelul arterelor interlobare, interlobulare sau arteriolelor aferente (fig. 13.21, *a*, *b*), caracterizate prin necroza fibrinoidă a intimei și mediei (în stadiul acut), sau prin organizare fibroasă (în stadiul cronic).

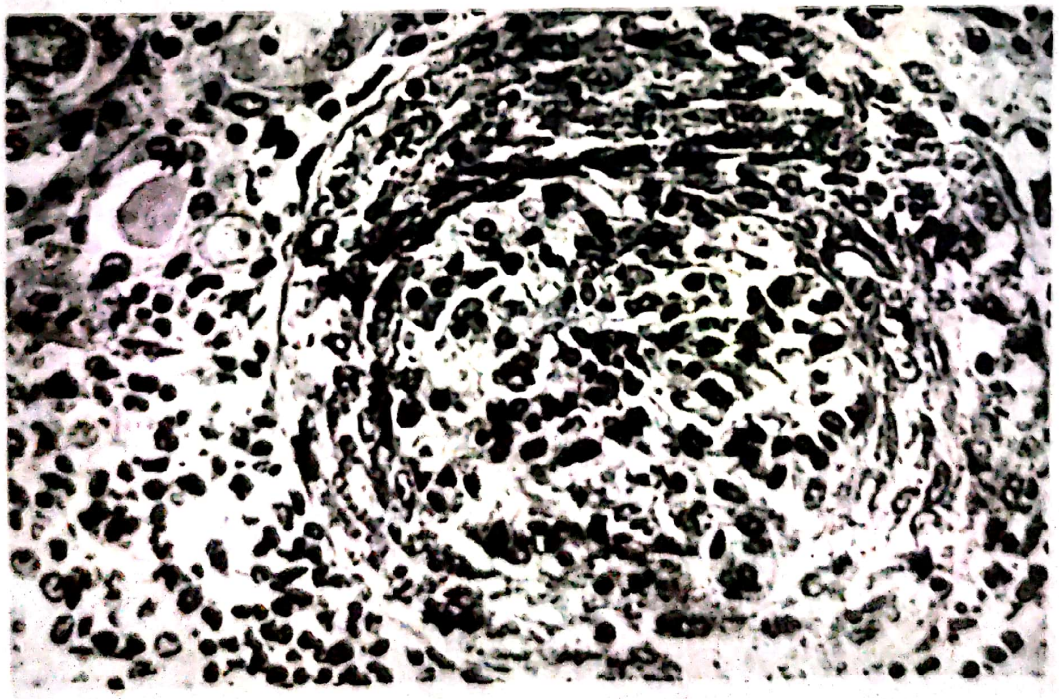


Fig. 13.20. Leziuni glomerulare proliferativ-alterative cu necroze fibrinoide ale anselor capilare, semilune epiteliale.

Scanned with OKEN Scanner

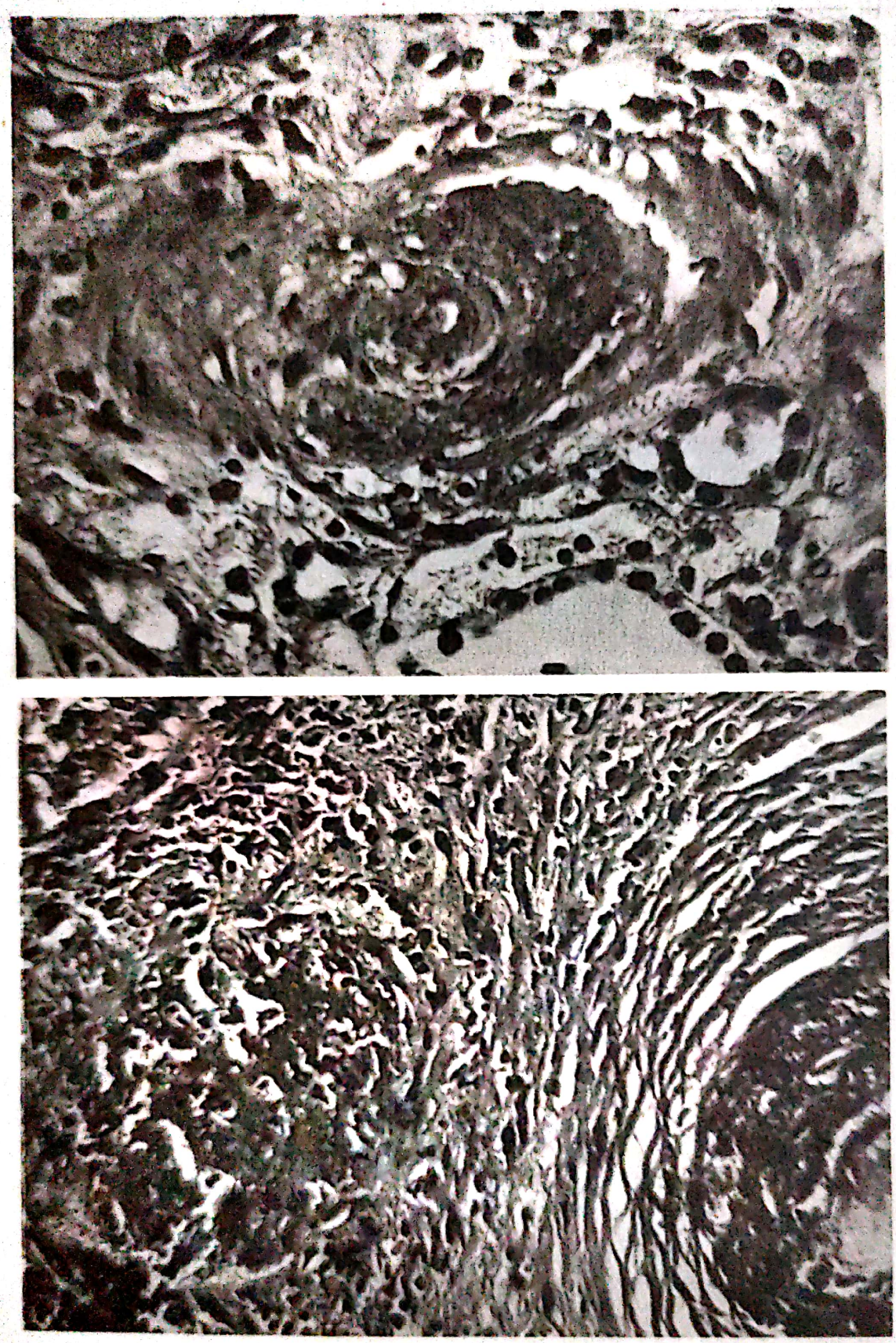


Fig. 13.21, *a*, *b*. Necroze fibrinoide şi trombi obliteranţi la nivelul arterelor intra şi interlobulare.

Scanned with OKEN Scanner

DIAGNOSTICUL POZITIV

Este sugerat de asocierea semnelor de atingere renală cu cele extrarenale și este confirmat de aspectul arteriografic (microanevrisme corticale) și examenul histo-patologic al biopsiei musculo-cutanate și renale.

DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL

Va trebui stabilit pe baza semnelor clinico-biologice, radiologice și tabloului histopatologic, cu determinările renale din alte colagenoze și angeite necrozante (de hipersensibilizare, granulomatoza Wegener, granulomatozele și angeitele alergice), HTA malignă primitivă sau secundară, GNRP de altă etiologie și endocardită infecțioasă.

EVOLUȚIE ȘI PROGNOSTIC

Evoluția naturală a bolii se face prin remisiuni și recăderi. Semnele acute, de activitate, pot dispare oricînd, iar unele cazuri se pot aparent vindeca. Alteori poate persista o HTA malignă sau se poate instala IRC. La alți bolnavi, evoluția poate duce în cîteva luni la deces prin IRC, sau chiar în cîteva zile prin IRA. În cazurile netratate, supraviețuirea la 5 ani este doar de 10%.

TRATAMENTUL

Aplicarea corticoterapiei a ameliorat mult prognosticul PAN și a crescut durata de supraviețuire la 5 ani pînă la peste 25% din cazuri.

Tratamentul corticoterapic trebuie aplicat precoce și în doze suficiente (Prednison 40—100 mg/24 de ore), cu doza de atac menținută timp de mai multe săptămîni, chiar dacă răspunsul este favorabil. Scăderea prea rapidă a posologiei duce la recăderi rezistente la tratament. În general, tratamentul de întreținere trebuie continuat cel puțin un an, dozele fiind scăzute treptat din lună în lună. Corticoterapia realizează o regresiune imediată și marcată a semnelor acute care uneori pot dispare. Chiar în cazurile cu sindrom nefritic acut și uremie severă, rezultatele pot fi favorabile dacă tratamentul este aplicat precoce. Rezultatele sînt modeste în cazurile cu IRA și HTA severă. În cursul tratamentului cu corticosteroizi, bolnavul trebuie strict supravegheat, fiind necesară folosirea preparatelor diuretice și hipotensoare pentru prevenirea unor eventuale complicații (edem pulmonar acut sau crize hipertensive). În formele cu evoluție rapid progresivă, corticoterapia poate fi asociată cu imunosupresoare, în special cu ciclofosfamida.

Scanned with OKEN Scanner

NEFROPATIA GLOMERULARĂ DIN SCLERODERMIE

Sclerodermia (SD) este o boală rară, care face parte din colagenoze și care se caracterizează printr-o afectare tegumentară indurativă. Boala poate prezenta uneori o formă sistemică cu atingeri viscerale variate (tract digestiv, cord, pulmon, rinichi) și apare mai frecvent la femei, la vîrsta medie de 40 ani.

AFECTAREA RENALĂ IN SD

Semnele clinice de afectare renală sînt relativ rare, deși leziunile renale se întîlnesc în aproximativ 25% din cazuri. Proteinuria este semnul cel mai frecvent, fiind prezentă la 15—50% dintre bolnavii cu forma sistemică a sclerodermiei. Poate persista chiar ani de zile, fără semne de IR. În majoritatea cazurilor, proteinuria este discretă și numai rareori se constată un SN. Sedimentul urinar este de obicei sărac, avînd puține hematii, leucocite și cilindrii, chiar la bolnavii cu proteinurie importantă și IR.

Probele funcționale renale arată în mod obișnuit o FG normală, în timp ce FPR este redus, chiar la bolnavi fără alte manifestări renale. În unele cazuri afectarea renală pare să se agraveze brusc, odată cu instalarea unei HTA severe asociată cu oligurie și IR care duce rapid la moarte. Unii bolnavi prezintă o HTA malignă, care debutează de cele mai multe ori cu fenomene de encefalopatie hipertensivă și convulsii. În cursul evoluției, apariția IR și HTA maligne pot duce la deces în 50% din cazuri.

MANIFESTĂRILE EXTRARENALE ALE SD

Cele mai caracteristice semne sînt manifestările cutanate și vasomotorii. Se recunosc în evoluția bolii trei stadii :

a) *inițial* apar edeme ale pielii, afectînd mai ales degetele și fiind asociate cu redoare articulară ; b) *indurativ* (sclerotic) în care tegumentele devin netede, ceroase, strălucitoare, părînd „fixate“ de structurile subiacente și limitînd mișcările. Modificările apar predominant la nivelul feței și extremităților superioare și cuprind ulterior partea superioară a trunchiului și membrele superioare ; c) cu *modificări trofice* asociate cu calcinoză cutanată (10%), ulcerații și uneori gangrenă. În faza precoce poate apare fenomenul Raynaud, uneori precedînd modificările cutanate.

Modificările viscerale interesează predominant tubul digestiv, manifestîndu-se prin disfagie (50%) și malabsorbție (30%), fibroză pulmonară și miocardită. Semnele de laborator nu prezintă modificări caracteristice : VSH poate fi accelerată, iar gama-globulinele sînt crescute.

Scanned with OKEN Scanner

MORFOPATOLOGIE

În MO, glomerulii sînt sediul unor leziuni focale sau difuze de tip membrano-proliferativ. Membrana bazală capilară este îngroșată cu aspecte ocazionale de „wire-loop" similare cu cele din LED (fig. 13.22). În porțiunea hilului glomerular se întîlnesc focare de necroză fibrinoidă în continuarea celor de la nivelul arteriolei aferente. Reacțiile proliferative sînt de tip endocapilar și rareori se însoțesc de semilune epiteliale. Lumenul capilarelor apare obliterat prin tumefierea celulelor endoteliale și trombi intracapilari. Leziunile cele mai severe se întîlnesc la nivelul arterelor inter- și intralobulare, fiind caracterizate prin marcate îngroșări ale peretelui cu obstrucții parțiale sau totale ale lumenului. Îngroșarea peretelui este dată de proliferarea țesutului muscular și a structurilor fibroelastice. Vasele afectate dau reacții intens pozitive pentru mucopolizaharidele acide. Arteriolele aferente pot prezenta necroze fibrinoide care se colorează în roșu aprins pe colorația HE. Modificările vasculare sînt prezente atît în cazurile cu hipertensiune, cît și în cele fără hipertensiune. În paranchimul renal se pot observa infarcte proaspete și vechi.

În IF s-au evidențiat la nivelul vaselor depozite de IgG, IgM, IgE, C 3 și fibrinogen-fibrină.

În ME, membranele bazale ale capilarelor glomerulare apar îngroșate, cu spații largi subendoteliale pline cu un material granular și rare fibrile de colagen. Depozite similare se găsesc și în vasele renale. Spațiul

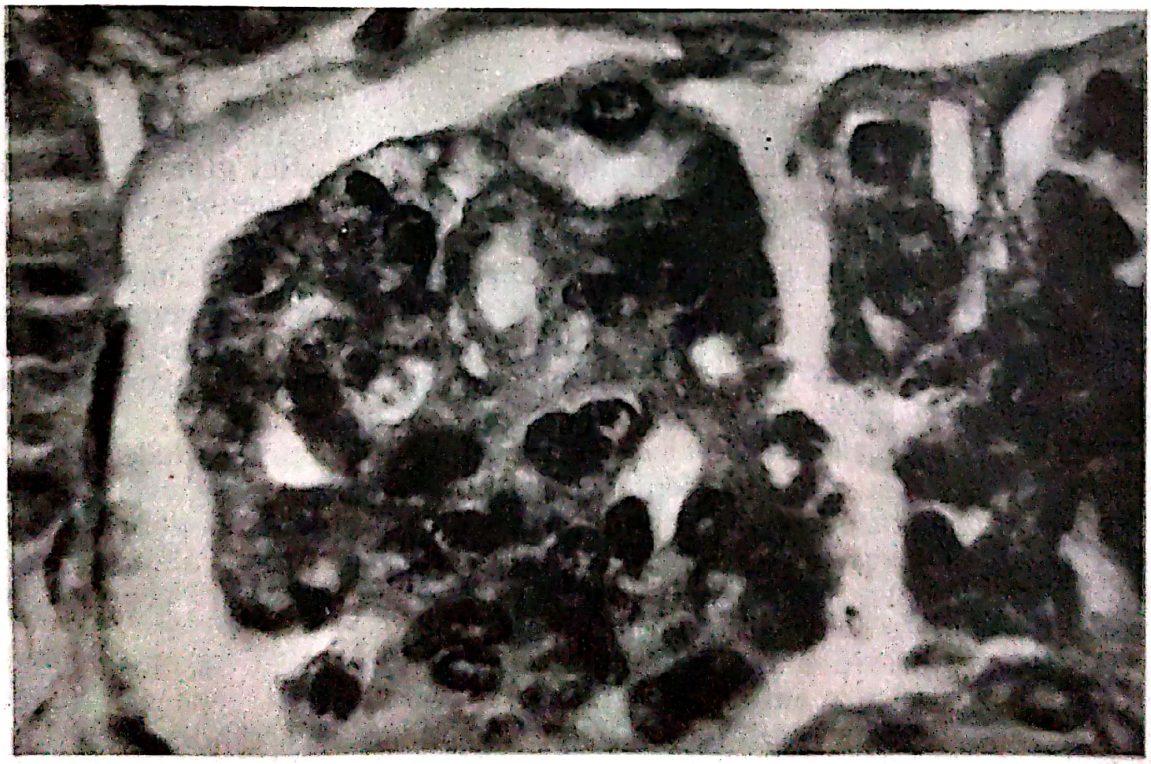


Fig. 13.22. Îngroșări ale MB capilare cu focare de proliferare a celulelor endotelio-mezangiale. Tumefierea celulelor endoteliale și obliterarea unor lumene capilare.

Scanned with OKEN Scanner

mezangial apare ușor lărgit cu o normocelularitate, iar procesele podocitare prezintă fuziuni parcelare. Diagnosticul diferențial al modificărilor renale în sclerodermie trebuie făcut îndeosebi cu cele din nefroangioscleroza malignă idiopatică. În cazurile de sclerodermie fără hipertensiune, severitatea leziunilor vasculare pledează pentru diagnosticul de sclerodermie. Depozitele granulare subendoteliale în glomeruli și vase deși nu sînt caracteristice, constituie un argument în plus pentru o sclerodermie cu afectare renală.

ETIOPATOGENIE

Sclerodermia este o boală vasculară a cărei etiologie este necunoscută. O serie de date sugerează posibilitatea unei patogeneze autoimune, cum ar fi prezența de : Ac antinucleari, factor reumatoid, scăderea complementului seric, precum și asocierea cu alte colagenoze produse prin mecanism imun (LED). C_3 lipsește din glomeruli aproape la toți pacienții. În schimb, depozitele de fibrină sînt constant prezente în vasele lezate și în glomeruli, sugerînd că procesele de coagulare intravasculară reprezintă un mecanism patogenic important.

DIAGNOSTICUL POZITIV

Se sprijină pe asocierea proteinuriei, HTA și IR cu manifestările extrarenale caracteristice.

DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL

Are în vedere în primul rînd deosebirea nefropatiei glomerulare din sclerodermie de determinările renale din celelalte colagenoze și de HTA malignă de altă etiologie.

a) În *dermatomiozită* leziunile interesează atît tegumentele cît și țesutul muscular profund, au un alt aspect și o altă topografie, creatina este crescută în ser și în urină, cresc de asemenea unele enzime serice, electromiograma arată un potențial miozitic, iar examenul histologic din piele sau rinichi poate contribui la precizarea diagnosticului.

b) *Nefropatia lupică* se manifestă prin proteinurie mai importantă, deseori cu SN, sediment urinar mai bogat, iar HTA este mai puțin frecventă și rareori de tip malign. În plus, semnele extrarenale sînt caracteristice : febră, manifestări cutanate (vespertilio), artralgii, serozită, modificări biologice sugestive (leucopenie, celule LE, anticorpi anti-nucleari), completate de aspectul tabloului histologic.

c) *PAN* prezintă multe caractere asemănătoare cu SD, însă predomină la bărbați, se manifestă cu febră, alterarea stării generale, slăbire progresivă, mialgii și poliartralgii, polinevrită, crize abdominale, erupții și, mai rar, noduli cutanați, iar angiografia poate evidenția prezența de anevrisme pe arterele mijlocii sau mici, iar biopsia renală evidențiază leziuni arteriolare severe cu sau fără necroză fibrinoidă.

Scanned with OKEN Scanner

d) *HTA malignă primară sau secundară* unei NGC sau PNC, pot fi deosebite pe baza istoricului, modificărilor radiologice şi anatomo-patologice, precum şi lipsei manifestărilor extrarenale caracteristice SD.

EVOLUŢIE ŞI PROGNOSTIC

Evoluţia este determinată de asocierea HTA şi IR la semnele de nefropatie. Odată cu instalarea IR şi retenţiei azotate, moartea survine în cîteva luni, în orice caz în mai puţin de un an.

TRATAMENTUL

Este în prezent nesatisfăcător. D-Penicillamina şi dextranul, care pot influenţa într-o oarecare măsură manifestările cutanate, nu au efect asupra manifestărilor viscerale şi renale. Corticoterapia este ineficace şi poate chiar agrava HTA şi IR. Singurul tratament recomandabil este cel antihipertensiv, care uneori poate duce la stabilizarea bolii, chiar în cazurile cu IR. De obicei însă deficitul funcţional renal progresează şi se impune tratamentul IRC. În cazul în care afectarea cardiovasculară şi pulmonară nu sînt prea importante, bolnavii pot beneficia de dializă cronică şi transplantare renală. Sarcina este contraindicată la bolnavele de SD sistemică, deoarece poate surveni decesul prin HTA severă şi IR.

NEFROPATIA GLOMERULARĂ DIN DERMATOMIOZITĂ

Dermatomiozita (DM) este o colagenoză rară care afectează tegumentele şi muşchii striaţi, iar etiopatogeneza nu este cunoscută. Boala se poate asocia frecvent la copil cu o vascularită necrotică, iar la adult este posibilă asocierea în 20% cu cancere viscerale (carcinoame, sarcoame sau reticuloame gastrice, pulmonare, ovariene sau mamare).

MANIFESTĂRILE EXTRARENALE

Sînt dominate de *sindromul cutanat* şi muscular. Apare un eritem roşu-violaceu, nedelimitat, care atinge faţa (periorbitar sau perinazal „în fluture"), coatele, genuchii şi faţa dorsală a mîinilor. Leziunea cutanată este nepruriginoasă şi se însoţeşte de edem ferm, elastic, uneori nedureros.

Sindromul muscular se caracterizează printr-o polimiozită inflamatorie dureroasă, care afectează bilateral şi simetric muşchii rădăcinilor extremităţilor şi muşchii flexori ai gîtului, conferind structura „rizomelică" a afectării musculare dermatomiozitice. Afectarea musculară se

Scanned with OKEN Scanner

traduce funcţional prin imposibilitatea bolnavului de a se ridica din poziţia „ghemuit" şi prin diminuarea amplitudinii mişcărilor de ridicare a membrelor. Pot fi afectaţi şi muşchii feţei, fonaţiei şi deglutiţiei.

DIAGNOSTICUL POZITIV

Se bazează pe semne clinice, determinări enzimatice (creatinfosfokinaza, transaminaza glutamoxalacetică, lacticodehidrogenaza, alfahidroxibutirodehidrogenaza, aldolaza), creşterea creatinuriei, modificări electromiografice (potenţial miozitic) şi biopsia musculară (atrofia cu degenerescenţa fibrelor musculare).

AFECTAREA RENALĂ

În DM este rară şi apare de obicei tardiv, în faza finală a bolii. Interesarea rinichiului se manifestă prin proteinurie discretă, fără HTA şi rareori cu evoluţie rapidă spre IR.

MORFOPATOLOGIE

Biopsia renală a relevat apariţia de leziuni glomerulare la un interval relativ scurt de la debutul clinic al dermatomiozitei. Glomerulii sînt în ansamblu măriţi în volum, cu reducerea spaţiului de filtrare. Capilarele glomerulare prezintă aspecte de îngroşare neregulată prin depuneri de

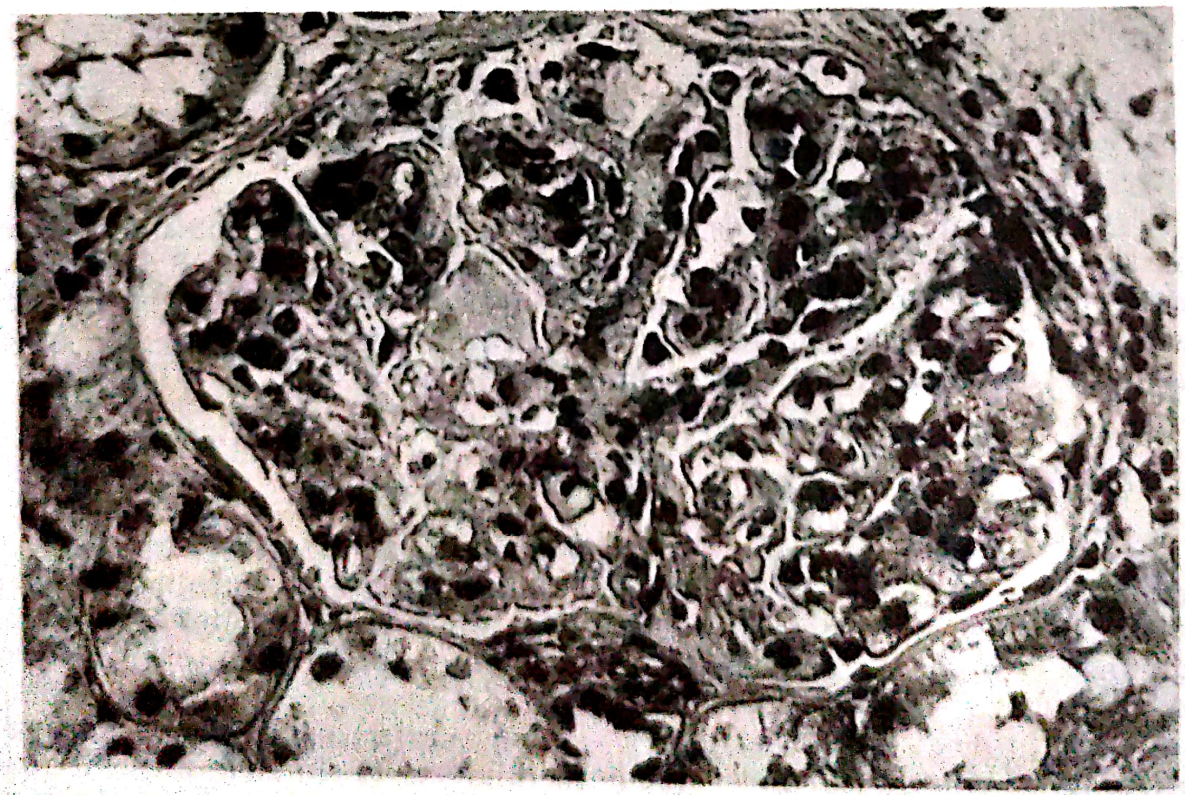


Fig. 13.23. Tumefierea celulelor endoteliale cu obliterarea lumenului. Lărgirea spaţiului mezangial.

Scanned with OKEN Scanner

material PAS pozitiv subendotelial şi în spaţiul mezangial. Celulele endoteliale apar tumefiate, obliterînd pe alocuri lumenul capilar (fig. 13.23). Spaţiile mezangiale sînt lărgite printr-un spor de matrice mezangială neargirofilă, cu o discretă proliferare a celulelor mezangiale. Modificările vasculo-interstiţiale sînt nespecifice şi se caracterizează prin : fibroza mediei arterelor interlobulare, cu infiltrate limfo-plasmocitare şi colagenizări perivasculare. Arteriolele hilului glomerular sînt îngroşate prin depuneri de substanţă hialină şi material mucoid. Tubii prezintă diferite grade de distrofie, mergînd pînă la mici focare de necroză epitelială.

TRATAMENTUL

Constă în aplicarea de corticosteroizi care pot produce uneori ameliorări spectaculare.

NEFROPATIA GLOMERULARĂ DIN GRANULOMATOZA WEGENER

Granulomatoza Wegener (angeita granulomatoasă alergică) este o colagenoză cu etiologie necunoscută, survenind de obicei la bărbaţi peste 50 de ani şi afectînd căile respiratorii superioare, plămînii, iar uneori articulaţiile, pielea şi rinichii.

MANIFESTĂRILE EXTRARENALE

Debutează prin astenie, febră, artralgii, sinusită purulentă, otită, pneumopatie cu hemoptizie, noduli cutanaţi şi dureri abdominale. În cursul evoluţiei pot apare semne de afectare din partea altor aparate (cardio-vasculare, digestiv) şi sistemului nervos.

AFECATAREA RENALĂ

Apare în 80% din cazuri şi se manifestă de obicei la cîteva săptămîni sau luni de la debutul bolii prin proteinurie şi/sau hematurie. Bolnavii prezintă frecvent IRA instalată în decurs de cîteva zile, iar în 25% din cazuri apare şi HTA.

MORFOPATOLOGIE

Leziunile renale se caracterizează prin aspecte de angeită necrozantă glomerulară şi vasculară şi prezenţa de granuloame interstiţiale. Capilarele glomerulare prezintă leziuni de glomerulită necrozantă (fig. 13.24), cu proliferare endocapilară. Mai rar se observă şi glomerulită extracapilară, cu prezenţa de semilune. În IF s-au evidenţiat depozite granulare de IgA, IgG, IgM şi C_3 de-a lungul pereţilor capilari, cu o topografie segmentară şi focală.

Scanned with OKEN Scanner

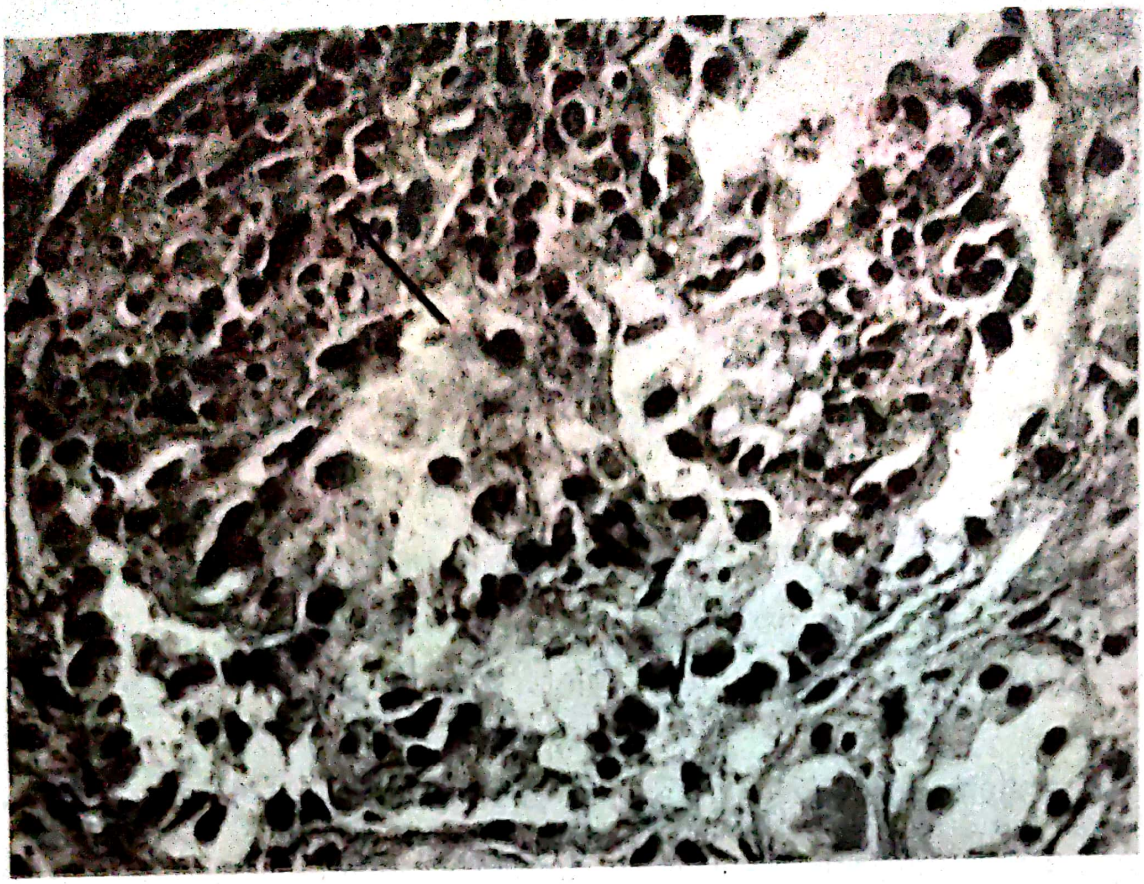


Fig. 13.24. Necroze segmentare cu interesarea unor lobuli glomerulari.

EVOLUȚIA

Se face în luni sau ani către IRC, după o ameliorare terapeutică relativă a funcției renale care urmează episodului inițial de IRA.

TRATAMENUL

În cazul în care este aplicat precoce, duce la remisiunea semnelor extrarenale și a IRA. Terapia constă în administrarea de corticosteroizi și imunosupresoare (în special Ciclofosfamidă și/sau Azathioprină). În stadiul de IRC terminală se poate aplica dializa și/sau transplantarea renală.

NEFROPATIA GLOMERULARĂ DIN SINDROMUL GOODPASTURE

Sindromul GOODPASTURE, descris pentru prima dată în 1919, se caracterizează prin asocierea caracteristică a unei glomerulonefrite cu o pneumopatie hemoptoică. Aproape întotdeauna apare la adulții tineri de sex masculin.

Scanned with OKEN Scanner

TABLOUL CLINIC

Debutul poate fi consecutiv unei afecțiuni de tip gripal, iar semnele pulmonare preced de obicei manifestările renale. Apar hemoptizii de intensitate variabilă, evoluînd deseori în pusee care durează cîteva săptămîni. Se pot asocia dispneea de efort și pusee febrile cu alterarea stării generale și anemie. Au mai fost semnalate manifestări articulare, purpură și erupții cutanate.

Biologic, leucocitoza este deseori crescută, cu neutrofilie.

Radiologic, plămînii pot fi de aspect normal sau apar infiltrate granulo-reticulare, de obicei perihilare, respectînd vîrfurile și bazele. Este caracteristică labilitatea acestor infiltrate care pot dispare în cîteva zile, fiind legate de prezența sîngerării alveolare active.

SEMNELE RENALE

Sînt reprezentate la început doar de o hematurie microscopică. Hematuria poate deveni severă odată cu progresiunea bolii. Ea se însoțește precoce de prezența a numeroși cilindrii hematici. Proteinuria devine mai intensă odată cu evoluția bolii și poate depăși 8—12 g/24 ore. Poate apare uneori și un SN. HTA este rară la debutul bolii și se accentuează, ca și edemele, în cursul evoluției.

MORFOPATOLOGIE

Leziunile apar predominant la nivelul glomerulilor. În stadiile de început ale bolii leziunile glomerulare au un caracter proliferativ focal-segmentar. Odată cu evoluția bolii leziunile devin difuze, dobîndind un aspect asemănător cu cel din glomerulonefrita proliferativă difuză.

Macroscopic, rinichii sînt măriți în volum, edematiați, cu peteșii subcapsulare. Microscopic, aproape toți glomerulii sînt interesați prezentînd leziuni proliferativ-difuze (fig. 13.25) și necrozant-segmentare ale anselor capilare. Formarea de semilune epiteliale este constant întîlnită. Un număr variabil de hematii se găsesc în spațiul capsular și în capilarele dilatate (fig. 13.26). În raport cu stadiul de evoluție al bolii, unii glomeruli prezintă hialinizări segmentare sau globale (fig. 13.27).

În IF s-au pus în evidență depuneri liniare de IgG și C_3 pe versantul intern al MB (fig. 13.26). În serul bolnavilor s-au identificat anticorpi anti-MBG, fapt care sugerează un mecanism patogenetic identic cu cel din nefrita experimentală prin anticorpi anti-MBG.

În ME se evidențiază depozite fine liniare, electrondense, cu localizare subendotelială și în lamina rara interna. Tubii prezintă modificări de atrofie și dilatare cu frecvente hematii și cilindrii în lumen. Epiteliul tubular conține pigment hemosiderinic și prezintă aspecte de descuamare și regenerare. Interstițiul este edematiat, cu infiltrate limfo-plasmocitare. Vasele intrarenale prezintă leziuni de arteriolită cu sau fără necroze fibrinoide.

Fig. 13.25. Leziuni proliferativ-difuze endocapilare.

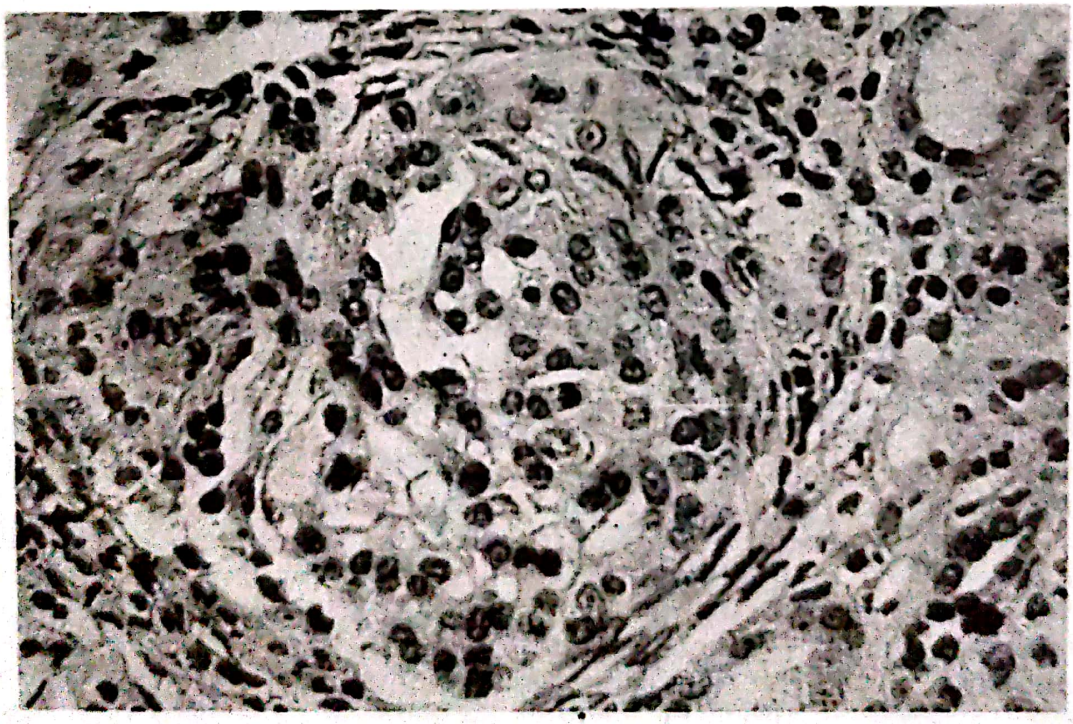


Fig. 13.26. Semilune segmentare cu sinechii ale capsulei glomerulare.

Scanned with OKEN Scanner

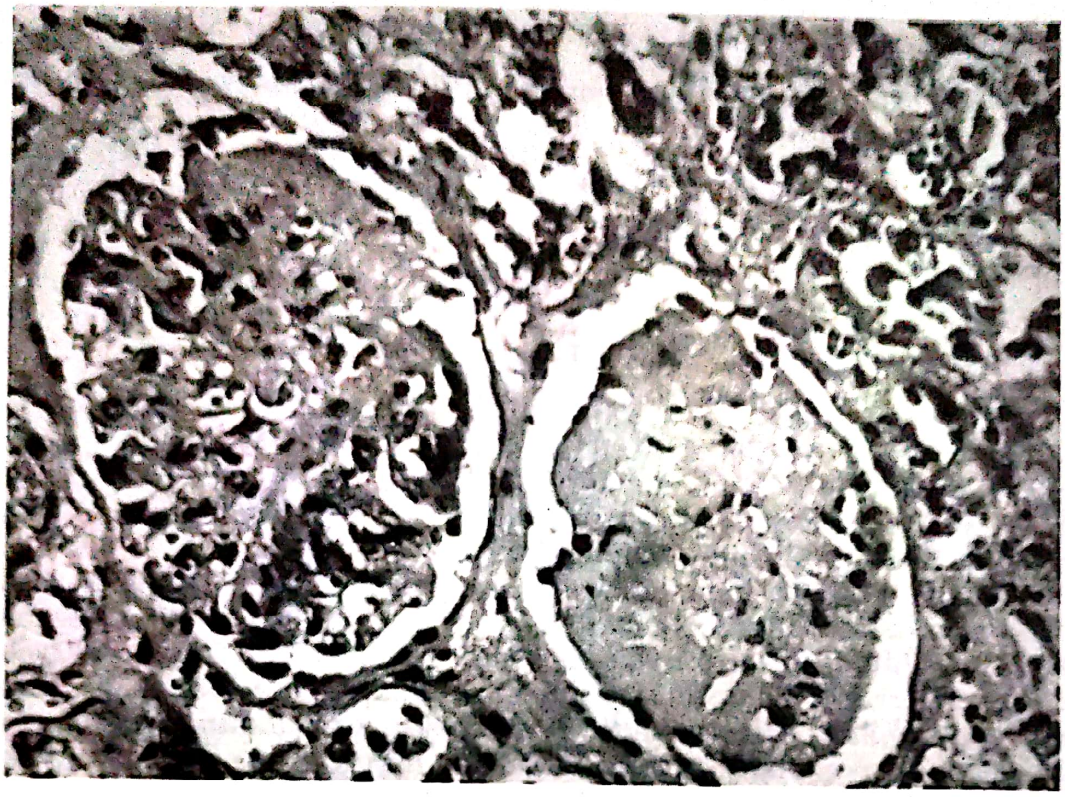


Fig. 13.27. Hialinizări segmentare și globale ale glomerulilor.

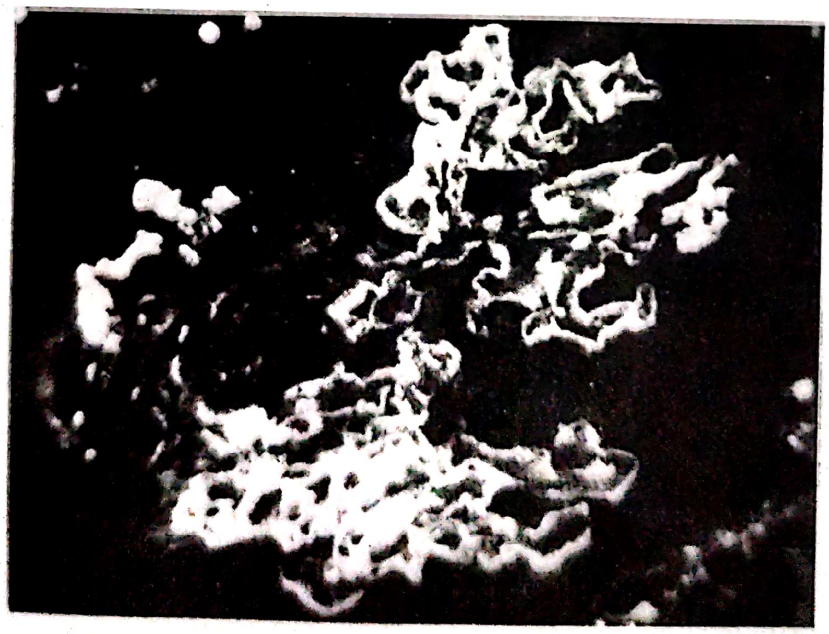


Fig. 13.28. Depozite liniare de IgG de-a lungul MB glomerulare.

Scanned with OKEN Scanner

DIAGNOSTICUL POZITIV

Se bazează pe asocierea hemoptiziilor cu semnele unei nefropatii glomerulare care evoluează spre IR, deşi aceste date nu sînt suficiente pentru susţinerea diagnosticului care necesită în plus investigaţii histologice şi imunologice. Este posibil să se evidenţieze în sînge anticorpi anti-MBG, în special la unii bolnavi cu nefrectomie bilaterală, efectuată în vederea transplantării renale.

DIAGNOSTICUL DIFERENŢIAL

Manifestări pulmonare asemănătoare celor descrise în sindromul Goodpasture pot însoţi şi evoluţia altor NGC şi pot fi în relaţie cu IR, dar din punct de vedere clinic, diagnosticul diferenţial se va face în special cu *PAN* şi sindromul *Wegener,* de care uneori diagnosticul nu poate fi diferenţiat decît prin examenul histologic renal.

Un tablou clinico-biologic şi chiar histologic similar poate fi realizat şi de *purpura reumatoidă* Schönlein-Henoch, fiind chiar discutate unele legături posibile între cele două afecţiuni. Diagnosticul diferenţial trebuie stabilit, uneori, cu *hemosideroza* pulmonară idiopatică, dar aceasta apare mai ales la copii şi are o evoluţie mai îndelungată, dominată de afectarea pulmonară.

PATOGENEZA

Se consideră că sindromul Goodpasture are o bază imunologică, boala fiind produsă prin fixarea unor Ac specifici (Ac anti-MBG) de situsurile antigenice de la nivelul membranelor bazale glomerulare şi alveolare. Argumentele în acest sens sînt reprezentate de izolarea anticorpului specific anti-MBG care reacţionează şi cu MB a ţesutului alveolar. Experimental, aceşti anticorpi pot reproduce boala la maimuţă. Date recente subliniază prezenţa unor precipitate masive de fibrină la nivelul arteriolelor, sugerînd şi intervenţia unui mecanism neimunologic (hipercoagulabilitate cu fibrinoliză secundară).

TRATAMENTUL

Terapia cu corticosteroizi în doze mari pe cale orală nu are efect notabil asupra sindromului pulmonar, dar pare să aibă un efect favorabil asupra atingerii glomerulare cu condiţia să fie efectuat precoce. Terapia în doze mari cu metil-prednison a dat rezultate mai bune. Aplicarea imunosupresoarelor nu a dat rezultate satisfăcătoare. Plasmafereza a fost recent aplicată cu rezultate încurajatoare, ducînd la ameliorarea leziunilor pulmonare şi renale, paralel cu scăderea concentraţiei serice a Ac anti-MBG şi stabilizarea funcţiei renale.

În stadiul de IR avansată este necesară aplicarea dializei cronice, iar în vederea transplantării renale se va proceda întîi la binefrectomie.

Scanned with OKEN Scanner

NEFROPATIA GLOMERULARĂ DIN POLIARTRITA REUMATOIDĂ

În cursul poliartritei reumatoide (PR) se constată relativ frecvent semne de afectare renală, reprezentate de anomalii ale sedimentului urinar, proteinurie și eventual deficit funcțional.

Atingerea renală în cursul PR poate avea multiple cauze : administrarea unor medicamente nefrotoxice, infecția pielonefritică, amiloidoza renală secundară, leziuni vasculare sau sindromul Sjögren.

Explorarea bioptică a rinichiului a pus în evidență afectarea predominantă a glomerulilor renali, cu un tablou lezional polimorf, sugerînd o evoluție în pusee a bolii. Glomerulii sînt măriți în volum, cu ușoară hipercelularitate prin proliferarea celulelor mezangiale și cu o marcată tumefiere a celulelor endoteliale. Spațiul mezangial apare lărgit cu un spor de matrice. Unii glomeruli prezintă leziuni segmentare de necroză fibrinoidă și îngroșări ale unor anse capilare sugerînd aspectul de „wire-loop". Alți glomeruli sînt sediul unor focare de hialinizare cu fibroze periglomerulare (fig. 13.29). Tubii nu prezintă modificări semnificative. Vasele interlobulare și arteriolele apar îngroșate, cu focare de necroză fibrinoidă ale peretelui. În interstițiu se pot întîlni leziuni nodulare de tipul nodulilor

Fig. 13.29. Glomeruli cu fibroză periglomerulară ; hipertrofii glomerulare cu hipercelularitate mezangială și lărgirea spațiului mezangial. Îngroșări segmentare ale unor anse capilare.

Scanned with OKEN Scanner

reumatoizi, cu infiltrat inflamator cronic difuz și perivascular. Natura leziunilor renale se consideră a fi legată de anomaliile seroimunologice din poliartrita reumatoidă.

Leziunile glomerulare pot fi : a) *extramembranoase*, produse mai ales de administrarea de săruri de Au sau penicillamină ;

b) de *amiloidoză renală secundară*, a cărei frecvență este apreciată la 15—20%. Intensitatea și frecvența leziunilor de amiloid pot fi corelate cu severitatea și durata poliartritei reumatoide.

NEFROPATIILE GLOMERULARE DIN DISGLOBULINEMII

Diverse nefropatii glomerulare pot apare în :

A) **Rinichiul mielomatos.**
B) **Macroglobulinemia (Waldenström).**
C) **Boala lanțurilor grele.**
D) **Gamopatia monoclonală benignă.**
E) **Crioglobulinemii mixte.**

A) NEFROPATIA GLOMERULARĂ DIN RINICHIUL MIELOMATOS

Mielomul multiplu este una dintre disproteinemiile care se însoțește cel mai frecvent de o atingere renală.

Se considera în trecut că nefropatia mielomatoasă se caracterizează printr-o afectare tubulo-interstițială cu prezența de cilindrii endotubulari, în timp ce glomerulii sînt intacți. Lucrări recente au evidențiat însă și leziuni glomerulare particulare. Afectarea renală în mielom poate apare însă sub diverse aspecte. Unele depind chiar de componenta monoclonală sau de „efectul toxic" al lanțurilor ușoare produse în cantitate excesivă. Alte aspecte par să fie datorate tulburărilor metabolice (hipercalcemia, hiperuricemia, deshidratarea extracelulară) asociate bolii, iar altele sînt consecințe iatrogene ale investigațiilor (urografia i.v.) sau unor tratamente inadecvate.

În plus pot surveni și complicații renale infecțioase (pielonefrite sau nefropatia interstițială infecțioasă).

În practică, apariția rinichiului mielomatos este consecința asocierii în diverse grade a factorilor menționați. Importanța afectării renale în mielomul multiplu este subliniată de faptul că nefropatia în mai mult de 2/3 din cazuri este revelatoare în stabilirea diagnosticului de mielom.

Scanned with OKEN Scanner

TABLOUL CLINIC

Este în general sărac. De obicei nu există hematurie, iar leucocituria și infecția urinară sînt necaracteristice ; HTA este de obicei absentă. Proteinuria aparent izolată poate constitui un semn important atunci cînd este foarte crescută, dar neînsoțită de edeme sau SN biologic. Proteinuria apare în 88% din cazuri și depășește de obicei 4,5 g/24 ore, putînd ajunge la 20—30 g. Alteori poate fi de slabă intensitate, mai ales la cazurile fără IR. Proteinuria masivă este mai frecventă în cazurile cu proteinurie Bence-Jones, decît în cele cu IgG sau IgA. Analiza proteinuriei evidențiază prezența de imunoglobuline monoclonale sau de lanțuri ușoare asociate sau nu cu alte proteine plasmatice. În cazuri mai rare, proteinuria poate fi constituită în cea mai mare parte din albumină, asociindu-se de obicei în acest caz cu SN, ceea ce sugerează existența unor leziuni glomerulare (de amiloidoză renală sau de alt tip).

Insuficiența renală reprezintă un risc important în evoluția nefropatiei mielomatoase, survenind în peste 50% din cazuri și evoluînd de obicei progresiv și rapid către agravare și moarte. Se consideră că descoperirea unei IR, apărută recent, la un pacient fără antecedente nefrologice, impune și cercetarea diagnosticului de mielom (prin protidogramă, mielogramă și electroforeza proteinelor urinare).

În cursul evoluției nefropatiei mielomatoase poate surveni și o IRA, fie la pacienți cu funcția renală încă normală, fie la cei cu IR deja instalată. IRA poate fi deseori legată de intervenția unor factori favorizanți, care trebuie cunoscuți în practică și sînt reprezentați de : deshidratarea extracelulară, infecții acute, hipercalcemie, hiperuricemie, litiaza urică obstructivă și hiperviscozitate. În plus, examinările radiologice cu substanță de contrast pot fi cauza declanșării IRA (urografia i.v., colecistografia, arteriografia), probabil prin precipitarea lanțurilor ușoare ale proteinelor mielomatoase și a acidului uric în rinichi. În practică, urografia i.v. trebuie evitată la toți bolnavii cu mielom și în mod deosebit la cei cu proteinurie Bence-Jones, cu excepția cazurilor de strictă necesitate.

EVOLUȚIA ȘI PROGNOSTICUL

Sînt rezervate, în special la bolnavii cu IR preexistentă. Apariția IR pare să fie favorizată de prezența lanțurilor ușoare în urină, precum și de intensitatea proteinuriei. Cînd IR este încă moderată, evoluția poate fi în unele cazuri influențată favorabil de corticoterapie.

TULBURĂRILE METABOLICE ASOCIATE

a) *Hipercalcemia,* datorată lezării osoase, apare în 30% din cazuri și poate avea semnificație diagnostică la bolnavi cu IR, la care de obicei există hipocalcemie. Hipercalcemia duce uneori la nefrocalcinoză și la un deficit al funcției de concentrare a urinii, fiind un factor im-

portant de deshidratare care antrenează anorexie, vomă, poliurie şi tulburări nervoase.

b) *Hiperuricemia* este un alt factor agravant posibil şi survine în aproximativ 50% din cazuri.

c) *Deshidratarea extracelulară* de diverse cauze poate duce la oligurie şi la precipitarea intratubulară a proteinelor, calciului şi acidului uric, crescînd riscul de IR.

d) *Disfuncţia tubulară renală.* Excreţia crescută de lanţuri uşoare pare să favorizeze apariţia unui deficit tubular proximal care poate realiza un sindrom FANCONI complet, caracterizat prin glicozurie renală, aminoacidurie, eliminare crescută de fosfat şi acid uric precum şi acidoză de tip tubular proximal. Mai rar apare şi o disfuncţie tubulară distală.

e) *Infecţia urinară* survine frecvent la bolnavii cu nefropatie mielomatoasă, fiind favorizată de deprimarea imunităţii umorale, nefrocalcinoză şi tulburările obstructive preexistente.

f) *Amiloidoza renală* poate surveni în 5—10% din cazurile cu proteinurie masivă şi SN, agravînd mult prognosticul.

DIAGNOSTICUL POZITIV

În cazul în care mielomul multiplu nu este cunoscut şi se manifestă prin proteinurie sau NGC, diagnosticul mielomului este sugerat de : alterarea stării generale cu tulburări digestive, febră, dureri osoase, deformaţii osoase (cu sau fără fracturi), semne neurologice, anemie marcată, sindrom hemoragic, iar biologic de : VSH mult crescută, proliferarea plasmocitară intensă pe medulogramă, hiperprotidemia cu hiperglobulinemie, hipercalcemie şi evidenţierea paraproteinelor în ser şi/sau în urină. Radiologic apar leziuni de osteoliză (geode).

MORFOPATOLOGIE

Cele mai caracteristice leziuni renale în mielomatoză se găsesc în tubii renali, anomaliile glomerulare fiind relativ minore. Diverşi factori determină numeroasele aspecte histologice întîlnite. Rinichiul mielomatos poate fi sediul depunerilor de amiloid, a unei nefrocalcinoze sau pielonefrite. Cu toate acestea, leziunile tubulare pot fi considerate cu patognomonice, acest aspect fiind denumit „mielom renal". Leziunile tubulare cele mai caracteristice sînt date de prezenţa cilindrilor eozinofili intratubulari cu o structură lamelară şi cu localizare îndeosebi în segmentele distale ale nefronilor, asociaţi cu celule gigante de corpi străini cu un aspect sinciţial al celulelor epiteliale tubulare (fig. 13.30). Microdisecţia relevă extinderea cilindrilor eozinofili pe distanţe mari ale nefronilor ajungînd pînă în tubii colectori. În compoziţia chimică a cilindrilor se găsesc precipitate ale proteinelor BENCE-JONES, albumine, fibrinogen şi amiloid. Tubii pot să apară complet obstruaţi, antrenînd dilatarea şi atrofia lor.

Scanned with OKEN Scanner

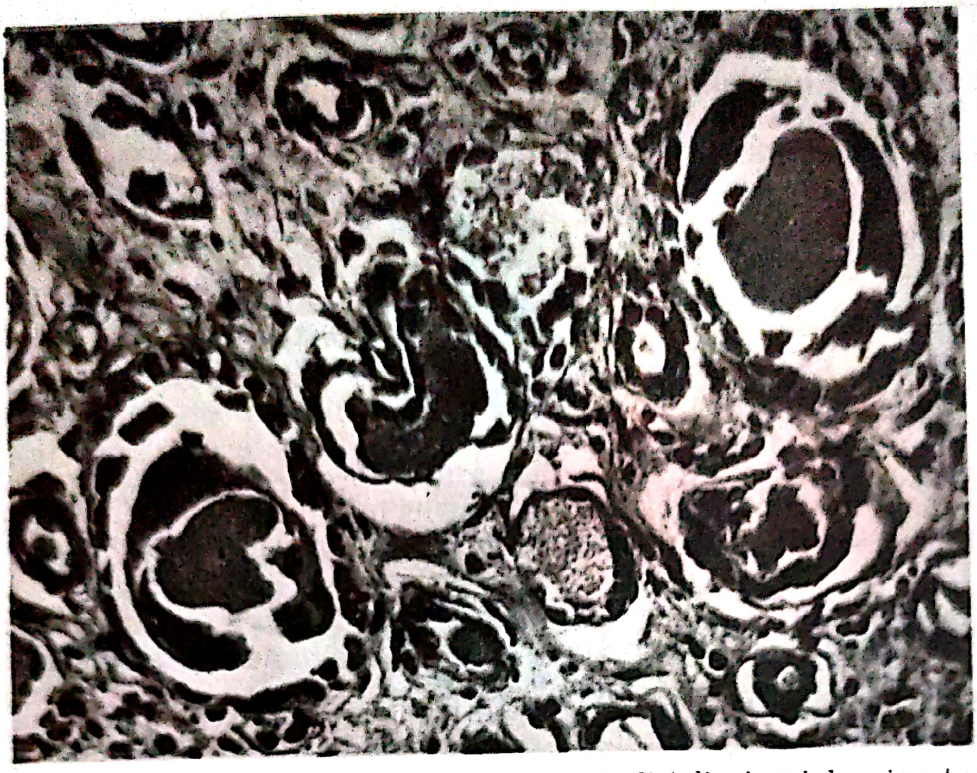


Fig. 13.30. Cilindrii endotubulari în tubii distali și celule gigante cu aspect sinciţial (Heptinstall).

Fig. 13.31. Lărgirea spaţiului mezangial cu discretă proliferare a celulelor mezangiale.

Scanned with OKEN Scanner

Modificările glomerulare constau în îngroşarea difuză a pereţilor capilari cu lărgirea mezangiului. Cu timpul leziunile nodulare devin asemănătoare celor din glomeruloscleroza diabetică. Proliferarea celulelor este discretă interesînd îndeosebi celulele mezangiale (fig. 13.31). Interstiţiul prezintă zone de fibroză şi infiltrat limfo-plasmocitar.

În IF, cilindrii intratubulari sînt pozitivi pentru IgG, fibrină şi albumină. În glomeruli se pot întîlni depozite difuze granulare de C_3 în mezangiu.

În ME, membrana bazală a capilarelor glomerulare prezintă îngroşări focale prin depozite masive osmiofile subendoteliale. Podocitele sînt de obicei hipertrofiate, cu rare aspecte de fuziune a proceselor podocitare. Au fost descrise micro-cristale în celulele endoteliale, podocitare şi tubulare. Depozitele granulare subendoteliale sînt considerate ca globuline şi lipoproteine patologice şi nu ca rezultat a unor procese imunologice. Obstrucţia tubulară prin cilindri constituie principalul mecanism de disfuncţie renală în mielom, IR fiind legată de prezenţa proteinuriei BENCE-JONES.

TRATAMENTUL

Măsurile terapeutice care vizează prevenirea sau ameliorarea complicaţiilor renale ale mielomului multiplu constau în :

a) evitarea oricăror restricţii lichidiene ;

b) tratarea hipercalcemiei prin reechilibrare hidro-electrolitică corectă, administrarea de corticoterapie în doze de 30 mg/24 ore Prednison. Mithramicină, Tirocalcitonină şi evitarea administrării de fosfaţi ;

c) tratarea hiperuricemiei prin regim dietetic, cură de diureză, alcalinizare, Allopurinol ;

d) în cazul IRA se vor aplica măsurile de mai sus, la care se asociază dializa, în special cea peritoneală care permite sustragerea unor cantităţi mai importante de paraproteine. Recent a fost aplicată în tratamentul IR din rinichiul mielomatos plasmafereza, care permite sustragerea de imunoglobuline monoclonale ;

e) în mielomatoza renală, aplicarea dializei cronice pare să fie indicată numai la bolnavii fără manifestări extrarenale sau complicaţii infecţioase.

B) NEFROPATIA GLOMERULARĂ DIN BOALA WALDENSTRÖM

Boala Waldenström se caracterizează prin asocierea unei concentraţii serice crescute de IgM monoclonale cu o proliferare limfoidă medulară. Apare mai ales la bărbaţi, între 50—70 ani şi se manifestă prin semne hematologice : splenomegalie, adenopatii superficiale, sindrom hemoragipar şi hiperviscozitate. În plus, poate apărea hepatomegalie, polinevrită senzitivă motorie şi uneori leziuni osoase.

Scanned with OKEN Scanner

Manifestările renale sînt legate în primul rînd de amiloidoză, care pare să fie chiar mai frecventă decît în mielom, dar care este rar însoțită de SN și IR. În afară de aceasta, există relativ frecvent o proteinurie de intensitate redusă produsă de eliminarea de lanțuri ușoare.

Leziunea glomerulară specifică maladiei Waldenström este reprezentată de depuneri amorfe, obstruînd lumenul capilarelor glomerulare.

În IF apar depozite subendoteliate constituite în parte de IgM. Uneori apar leziuni de glomerulosclerozã nodulară similare celor întîlnite în glomeruloscleroza diabetică. Leziunilor glomerulare li se adaugă infiltrate interstițiale, leziuni tubulare și alterări vasculare nespecifice.

Tratamentul constă în administrarea de imunosupresoare.

C) NEFROPATIA GLOMERULARĂ DIN BOALA LANȚURILOR GRELE

Boala lanțurilor grele se traduce printr-un tablou clinico-biologic sugerînd o hemopatie limfoidă. Se poate însoți de proteinurie fără leziuni renale caracteristice. În boala lanțurilor alfa, proteinuria este redusă și cuprinde determinantul antigenic alfa. În boala lanțurilor gama proteinuria poate fi masivă ajungînd pînă la 20 g în 24 de ore.

D) NEFROPATIA GLOMERULARĂ DIN GAMOPATIILE MONOCLONALE BENIGNE

Gamopatiile monoclonale benigne reprezintă un grup de boli caracterizate prin prezența în plasmă a unui component proteic monoclonal asemănător mielomului multiplu sau bolii Waldenström, dar fără simptome clinice. Ele pot fi asociate cu NG, avînd aspecte lezionale diverse : depozite endomembranoase de IgA sau amiloid, NG proliferativă endocapilară pură sau membrano-proliferativă și glomerulosclerozã.

E) NEFROPATIA GLOMERULARĂ DIN CRIOGLOBULINEMIILE MIXTE

Aceste afecțiuni se caracterizează prin alterarea stării generale asociată cu purpură, artralgii și uneori splenomegalie. Afectarea renală are o frecvență variabilă (în medie 25%), în raport cu tipul crioglobulinemiei și se poate manifesta fie printr-un sindrom nefritic acut cu oligoanurie, fie printr-un sindrom nefritic cronic, caracterizat prin proteinurie, hematurie și deseori prin SN și HTA. Evoluția se face de obicei spre IR terminală.

Scanned with OKEN Scanner

NEFROPATIA GLOMERULARĂ DIN ENDOCARDITA INFECȚIOASĂ

Afectarea renală în cursul endocarditei infecțioase reprezintă o complicație frecventă. Morfopatologic se observă constant atingere renală, în timp ce clinico-biologic hematuria și proteinuria sînt prezente în 70—80%, iar semnele de IR doar în 10% din cazuri.

TABLOUL CLINIC

Este caracterizat prin hematurie microscopică, proteinurie și în foarte rare cazuri prin SN și/sau HTA. Apare uneori un tablou clinic de sindrom nefritic acut, cu semne de IR care poate lua o evoluție rapid progresivă.

Din punct de vedere imunologic, se constată frecvent creșterea imunoglobulinelor, prezența factorului reumatoid, evidențierea de CIC și crioglobuline, scăderea complementului hemolitic total precum și a fracțiilor sale (C_3, C_{1q}, C_4).

MORFOPATOLOGIE

Nefropatia glomerulară din endocardita infecțioasă are un caracter focal segmentar, fiind asociată cu tromboze capilare (trombocapilarita LÖHLEIN). Microscopic, un număr variabil de glomeruli conțin trombi

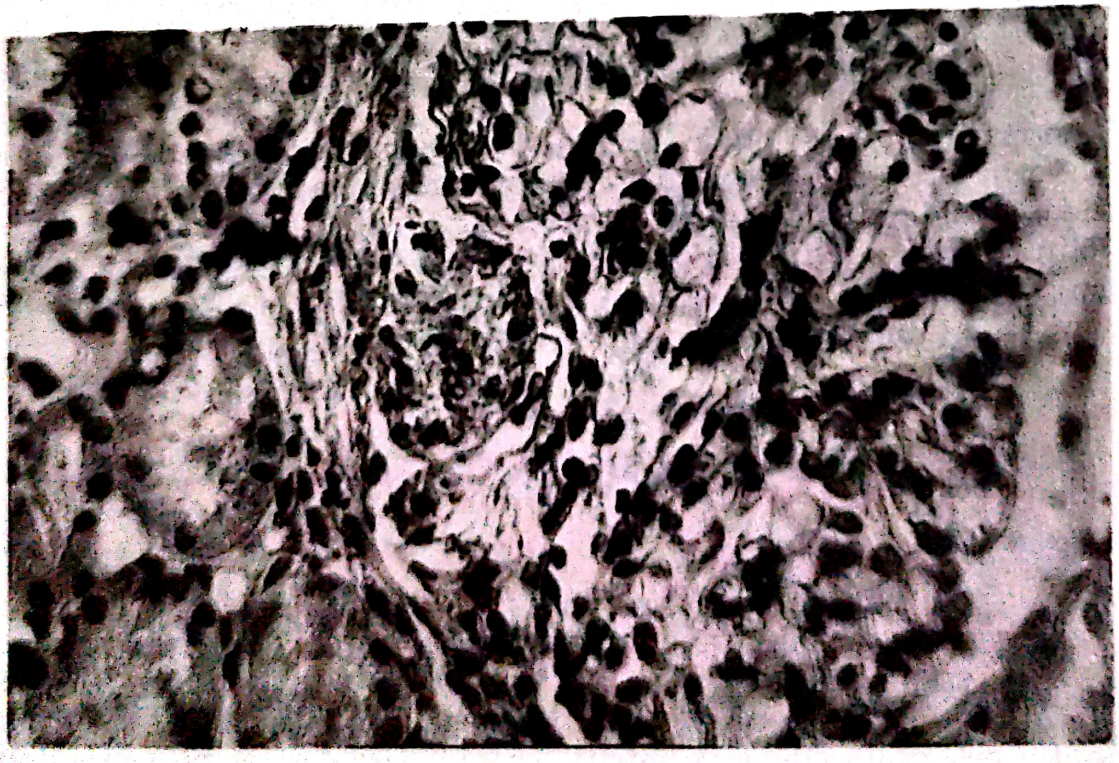


Fig. 13.32. Necroze segmentare ale capilarelor glomerulare cu proliferarea celulelor mezangiale. Sinechii segmentare ale capsulei glomerulare.

Scanned with OKEN Scanner

eozinofili, afectînd unul sau mai multe capilare. Peretele capilar este în general necrozat, iar MB parţial distrusă. În vecinătatea leziunilor trombonecrotice se remarcă proliferarea celulelor mezangiale cu infiltrat monocitar şi polimorfonuclear. În cazurile cu evoluţie îndelungată se găsesc cicatrici segmentare şi sinechii ale capsulei Bowman, cu semilune fibrozate (fig. 13.32). Interstiţiul este sediul unui infiltrat limfoplasmocitar.

În IF apar depozite granulare de gamaglobuline sau de IgG şi C_3.

În ME s-au observat obliterări segmentare ale capilarelor cu depozite osmiofile. MB capsulară este mult îngroşată. În unele cazuri apar depozite subepiteliale şi ocazional humps-uri, sau depozite subendoteliale şi intramembranoase. În histogeneza leziunilor un rol important se atribuie reacţiilor imunologice.

DIAGNOSTICUL

Se bazează pe evidenţierea semnelor de NG la bolnavi la care există argumente pentru diagnosticul de endocardită infecţioasă (afectare valvulară, febră, bacteriemie), asociate eventual cu splenomegalie şi anomalii biologice sugerînd o infecţie bacteriană septicemică (VSH accelerat, leucocitoză, hiperalfaglobulinemie).

DIAGNOSTICUL DIFERENŢIAL

Se va stabili cu alte NG care pot avea un aspect asemănător : GNA, GNRP sau NGC, realizîndu-se pe baza contextului clinic şi examenului anatomo-patologic.

În endocarditele infecţioase acute cauzate aproape întotdeauna de stafilococul auriu, afectarea renală este mai rară decît în endocardita bacteriană subacută, traducîndu-se de obicei prin proteinurie şi hematurie, fără SN, şi cu funcţie renală normală. Leziunile obişnuite sînt proliferativ-endocapilare difuze, uneori cu „humps"-uri şi rareori cu proliferare extracapilară. Evoluţia nefavorabilă se datoreşte de regulă endocarditei şi mai rar nefropatiei glomerulare secundare.

PATOGENEZA

Se consideră în prezent că leziunile glomerulare se produc prin depuneri de complexe imune la nivelul glomerulilor, fapt dovedit prin IF şi uneori prin eluţia ţesutului renal. De asemenea, evidenţierea scăderii în ser a primelor fracţiuni ale complementului, indicînd o activare pe cale directă, evidenţierea de CIC şi uneori de anticorpi împotriva unor antigene ale germenului cauzal pledează în acelaşi sens.

Scanned with OKEN Scanner

EVOLUȚIA

Este în mare parte legată de precocitatea diagnosticului și eficacitatea tratamentului antimicrobian adresat bolii de bază. În cazurile diagnosticate tardiv și mai ales în cele cu leziuni glomerulare difuze asociate cu proliferare extracapilară, este posibilă o evoluție independentă a IR, chiar la bolnavii la care endocardita infecțioasă răspunde favorabil la tratament.

TRATAMENTUL

Constă din măsuri simptomatice corespunzătoare formei clinico-biologice a nefropatiei, pe lîngă tratamentul de bază al endocarditei.

NEFROPATIA GLOMERULARĂ DIN SUPURAȚII

În cursul diverselor supurații cronice, în a căror etiologie sînt implicați germeni variați, este posibilă apariția unei NG membrano-proliferative cu sau fără proliferare extracapilară și leziuni interstițiale asociate.

Manifestările clinice apar deseori la un interval de cîteva săptămîni, dar uneori se pot instala chiar la peste două luni de la debutul infecției. Semnele renale sînt reprezentate de proteinurie și hematurie cu sau fără HTA, semne care pot precede o IRA oligo-anurică. Evoluția poate duce la vindecare sau la IRC.

NEFROPATIA GLOMERULARĂ DIN INFECȚIILE SEPTICEMICE

Septicemiile reprezintă o cauză frecventă de IRA, de obicei prin leziuni tubulo-interstițiale și mai rar prin necroză corticală sau leziuni glomerulare.

MORFOPATOLOGIE

Leziunile glomerulare din supurații și infecții septicemice au un caracter focal — segmentar. Numărul glomerulilor afectați și severitatea leziunilor determină prognosticul bolii. Alterările glomerulare sînt urmarea diseminării hematogene a unor infecții bacteriene sau micotice. În forme mai puțin severe, numărul glomerulilor interesați este redus, iar

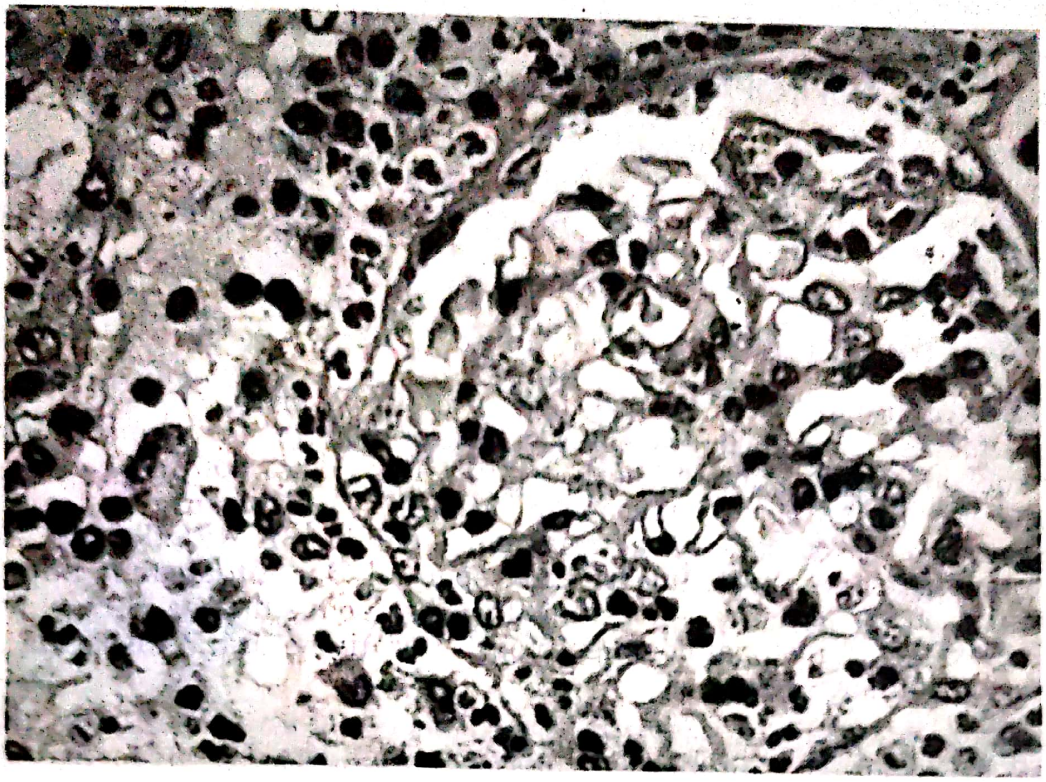


Fig. 13.33. Infiltrat granulocitar intra și periglomerular.

în acești glomeruli apar capilare izolate pline cu fibrină și emboli bacterieni sau micotici. Mezangiul, spațiul capsular și interstițiul periglomerular conțin infiltrat inflamator polimorfonuclear (fig. 13.33).

În ME sînt comune necroza anselor capilare și tubilor asociate cu infiltrate de polimorfonucleare. În glomerulita purulentă se găsesc microabcese limitate la nivelul glomerulilor.

TABLOUL CLINIC

Este vorba de o IRA precedată și însoțită de proteinurie și hematurie macroscopică. În cazul reluării diurezei se poate constata uneori existența unei proteinurii de peste 3—4 g/24 ore, iar ameliorarea funcției renale se face lent. În alte cazuri, tabloul clinic este cel al unei nefropatii glomerulare acute sau rapid progresive.

MECANISMELE PATOGENETICE

Sînt reprezentate de ischemia corticală legată de șocul toxic infecțios, asociat uneori cu CIVD, alteori e vorba de localizarea directă a germenilor la nivelul parenchimului renal, inclusiv a glomerulilor. Uneori este posibilă intervenția mecanismelor imunologice prin CIC.

Măsurile terapeutice vizează tratamentul medical al bolii de bază.

NEFROPATIA GLOMERULARĂ DIN SIFILIS

În sifilisul congenital și secundar este posibilă apariția unei NG de obicei de tip extramembranos, asociată cu diverse grade de proliferare mezangială.

TABLOUL CLINIC

Se traduce prin SN caracterizat prin debut brusc, uneori cu hematurie microscopică, dar fără HTA și cu funcția renală normală. Rareori survine un sindrom nefritic acut de tip GNA poststreptococic. Atingerea renală este atribuită unui mecanism prin CIC, în care antigenul ar fi reprezentat de o componentă a treponemei palida. SN de etiologie luetică are o evoluție favorabilă, uneori chiar spontan, dar întotdeauna după tratamentul cu penicilină al sifilisului. Pe lîngă remisiunea clinico-biologică totală, examenul histopatologic pe biopsii iterative a arătat dispariția completă a leziunilor.

NEFROPATIA GLOMERULARĂ DIN LEPTOSPIROZĂ

În cursul leptospirozelor (L.ictero-hemoragica, L.canicola, L. pomona etc.) apare frecvent o afectare renală care duce la IRA (75%) prin leziuni tubulo-interstițiale, Leptospiroza debutează în general brusc cu cefalee, febră, frisoane, herpes, mialgii, afectare hepatică (hepatomegalie moderată, icter), splină palpabilă și semne meningeale asociate cu sîngerări (peteșii, gingivoragii, epistaxis). Leziunile glomerulare sînt reduse și nu au o semnificație importantă. Pe plan *clinic* apare proteinurie și hematurie intensă, fără HTA și edeme.

MORFOPATOLOGIE

Leziunile apar cu maxim de intensitate în a 7—8-a zi de boală, fiind situate atît la nivelul glomerulilor cît și la nivelul structurilor tubulo-interstițiale. În glomeruli s-a descris îngroșarea fin granulară a laminei rara interna ca și degenerări și segmentări ale endoteliului capilarelor glomerulare. Alterările celulelor endoteliale constituie un aspect caracteristic în această afecțiune. Leziunile celulelor endoteliale antrenează modificări ale MB și tulburări de permeabilitate. Tubii prezintă leziuni degenerative mai severe, iar interstițiul este sediul unui infiltrat limfo-histo-plasmocitar cu discretă fibroză. A fost descrisă de asemenea o hipertrofie mezangială, ca și depozite subendoteliale, care sugerează o eventuală patogeneză imună.

Scanned with OKEN Scanner

DIAGNOSTICUL

Se bazează pe datele epidemiologice (profesiune, băi în ape infectate), clinice (tablou infecțios cu afectare hepatică, meningeană, sindrom hemoragic), asociate cu semnele de atingere renală (proteinurie, hematurie intensă, oligurie și IR) și este confirmat de izolarea leptospirelor din sînge sau LCR în primele zile, iar din săptămîna a 2-a creșterea titrului Ac serici specifici.

TRATAMENTUL

NG din leptospiroză se bazează pe terapia cu penicilină a bolii de bază și aplicarea tratamentului conservator sau prin dializă al IRA.

NEFROPATIA GLOMERULARĂ DIN BOLILE PARAZITARE

În cursul parazitozelor pot apare diverse NG acute sau cronice. Aceste nefropatii se întîlnesc rareori în țara noastră, dar prezintă o importanță considerabilă în zonele tropicale (Africa, Asia), unde paludismul și schistostomiaza afectează zeci de milioane de persoane.

a) NG DIN MALARIE. În cursul malariei, afectarea renală se poate manifesta prin sindrom nefritic acut sau cronic asociat deseori cu SN. Glomerulii sînt afectați în grade variabile, adesea cu leziuni segmentare ale capilarelor, îngroșarea peretelui capilar și fisurări ale membranei bazale. În unele cazuri se semnalează modificări proliferative focal-segmentare.

Alți autori descriu leziuni glomerulare diverse : leziuni minime, extramembranoase (12%) și proliferative difuze. Investigațiile în IF evidențiază depozite granulare de IgM, IgG și C_3 în glomeruli, fapt care sugerează o patogeneză prin complexe imune de (antigen parazitar solubil și anticorpi), depuse din circulație sau formate local. ME relevă depozite electrodense subendoteliale.

EVOLUȚIA

Pot fi observate forme cu evoluție acută în care leziunile sînt mai puțin intense și pot fi reversibile prin tratamentul antipaludian. Pe de altă parte, există cazuri cu evoluție cronică în care după apariția inițială a unui SN, proteinuria și HTA persistă, evoluînd către IR progresivă. Aceste forme nu sînt influențate satisfăcător de tratamentul antimalaric, nici de corticosteroizi și/sau citotoxice.

b) NG DIN TOXOPLASMOZĂ a fost descrisă atît în toxoplasmoza congenitală, cît și în cursul infestațiilor la adult. În toxoplasmoza conge-

Scanned with OKEN Scanner

nitală poate apare un sindrom nefritic acut cu sau fără SN. Histologic s-a constatat o GN endotelio-mezangială cu depozite subendoteliale în ME şi depozite de IgM şi IF.

c) NG DIN TRICHINELOZĂ se poate manifesta sub forma unui sindrom nefritic acut sau cronic care evoluează rareori cu IR sau printr-o proteinurie discretă fără alte semne urinare. Mecanismul patogenetic este foarte probabil de natură imună prin CIC.

Morfopatologic s-a descris o glomerulită proliferativă endocapilară cu îngroşarea MB capilare, iar în IF prezenţa de depozite granulare de IgG şi C la nivelul MBG.

NEFROPATIA GLOMERULARĂ DIN BOLILE VIRALE

Este probabil că NG au o etiologie virală într-o proporţie mai mare decît se consideră în general. În practică, diagnosticul este însă dificil din cauza lipsei unor probe sigure asupra naturii virale, suspiciunea fiind bazată de obicei pe coincidenţa afecţiunii virale acute cu o NG acută care progresează odată cu maladia virală.

Ameliorarea metodelor de evidenţiere a antigenelor şi anticorpilor virali a dovedit în ultimii ani că leziuni glomerulare diverse cu sau fără manifestări clinice pot fi asociate cu : hepatita virală B, rujeola, varicela, mononucleoza infecţioasă, parotidida, herpesul, gripa, boala virusului citomegalic etc.

Manifestările clinice sînt în general reduse şi reversibile, fiind reprezentate de proteinurie asociată deseori cu hematurie. De obicei, HTA şi edemele lipsesc şi numai în cazuri excepţionale apar forme severe cu IR.

În general, leziunile glomerulare provocate de virusuri sînt secundare depunerii de CIC, conţinînd antigene virale şi imunoglobuline şi nu sînt în relaţie cu un efect citopatogen direct al virusului.

NG DIN HEPATITA VIRALĂ B. Există numeroase date clinice, biologice şi experimentale în privinţa relaţiilor dintre anumite NG şi virusul hepatitei B.

S-a găsit astfel în unele nefropatii glomerulare AgHBs circulant şi AgHBs la nivelul glomerulilor, iar la unii bolnavi cu hepatită acută sau cronică activă cu Ag circulant, leziuni glomerulare evidente (extramembranoase, segmentare şi focale, membrano-proliferative). Au fost de asemenea evidenţiate depozite difuze de IgG şi C de tip granular, dispuse subendotelial sau mezangial. În serul bolnavilor s-au constatat frecvent CIC sau crioglobuline, în timp ce depistarea anticorpilor liberi anti-AgHBs a fost în general negativă.

Scanned with OKEN Scanner

Cercetarea sistematică a sedimentului urinar evidenţiază anomalii urinare la un număr important de bolnavi cu hepatită acută şi AgHBS pozitiv, ceea ce sugerează existenţa unei atingeri glomerulare. Hematuria se poate asocia cu proteinuria şi uneori cu pusee de IR regresivă.

În anumite cazuri, CIC se pot depozita în mod permanent la nivelul structurilor glomerulare, ducînd la apariţia unor NG membrano-proliferative, care se pot manifesta cu SN şi/sau IR progresivă. Relaţia unei NG de acest tip cu hepatita virală B trebuie suspectată în special în cazul unor NG aparent primitive de tip extramembranos sau membrano-proliferativ, la care anamneza decelează în antecedente, transfuzii de sînge sau plasmă, icter sau contactul epidemiologic.

În MONONUCLEOZA INFECŢIOASĂ au fost descrise unele cazuri de NG acute, survenind de obicei în acelaşi timp cu manifestările bolii de bază şi mai rar înaintea acestora. Tabloul morfopatologic este similar cu acela al GNA poststreptococice, dar leziunile glomerulare pot fi asociate cu infiltrate interstiţiale mononucleare. Prognosticul este favorabil.

În cursul VARICELEI este rareori posibilă apariţia unei GN severe cu proliferare endo- şi extracapilară.

VIRUSUL GRIPAL A_2 ar putea da o NG cu sindrom Goodpasture.

NEFROPATIA GLOMERULARĂ DIN INTOXICAŢII

Unele NG pot fi asociate cu intoxicaţii cu diverse medicamente sau substanţe chimice, cel mai frecvent întîlnite fiind cele produse de Hg, Au, Ag, trimethadionă şi penicillamină (tabelul 12). Aceste NG apar la cîteva săptămîni sau luni de la debutul acţiunii toxicului, indiferent de doză.

Tabelul 12

Medicamente şi substanţe chimice asociate cu nefropatii glomerulare (modificat după WILSON şi LAGRUE)

— mercur şi derivaţii săi organici şi anorganici, — solvenţi organici şi hidrocarburi, — săruri de plumb, cadmiu şi bismut, — vopsele, cleiuri, — compuşi organici ai aurului, — benzina, — nitrat de argint, — pesticide, fungicide, — detergenţi,	— D-penicillamina, — probenecid, — amfetamine, — sulfamide, — tolbutamid, — vaccinuri, — trimethadion, — fenindion, — practolol, — fenilbutazonă, — allopurinol.

Se consideră, în general, că mecanismul de afectare renală este legat de prezența CIC la nivelul glomerulilor.

În IF s-au evidențiat depozite de Ig și complement la nivelul MB glomerulare. CIC s-ar produce în urma alterării anumitor proteine tisulare care stimulează producția de autoanticorpi. Este în special cazul intoxicației cu compușii organici sau anorganici ai metalelor grele (Hg, Au, Ag) și penicillaminei. Leziunile glomerulare sînt asociate celor interstițiale și vasculare.

Intoxicațiile cu Pb pot da leziuni glomerulare care evoluează de obicei cu HTA.

Leziunile glomerulare de natură imunologică declanșate de medicamente pot fi diverse (leziuni minime, GN focală și cel mai frecvent NG extramembranoasă). Ele se traduc frecvent prin SN sau printr-o proteinurie izolată, de obicei avînd funcția renală normală și pot fi asociate cu semne extrarenale sugestive (eritem cutanat, eozinofilie ș.a.).

SN dispare progresiv după îndepărtarea medicamentului. În unele cazuri poate persista un timp mai îndelungat o proteinurie ușoară sau redusă. Histologic se remarcă depozite extramembranoase care pot fi observate și după mai mulți ani de la dispariția semnelor de intoxicație.

Evoluția este favorabilă în majoritatea cazurilor dacă se suspendă acțiunea toxicului și doar în rare cazuri se face spre cronicitate.

Nefropatia glomerulară prin **D-Penicillamină** este aproape întotdeauna histologic o NG extramembranoasă, asociindu-se clinic cu SN, mai rar o NG de tip focal-proliferativ și necrotic, asociată cu sindrom lupic și în mod excepțional de tip proliferativ extracapilar cu sindrom Goodpasture.

Abuzul de narcotice în special de **heroină** poate da leziuni glomerulare de tip glomeruloscleroză focală și segmentară sau, mai rar, GN proliferativă difuză, evoluția făcîndu-se către IRA sau IRC, chiar dacă se renunță la drog.

În *tratamentul* NG din intoxicații cu substanțe chimice sau medicamente corticoterapia este în general ineficace, cea mai importantă măsură terapeutică fiind suspendarea acțiunii toxicului.

NEFROPATIA GLOMERULARĂ DIN BOLILE NEOPLAZICE

În cursul afecțiunilor neoplazice pot fi întîlnite frecvent manifestări renale care, în parte, apar în mod secundar drept consecință a anomaliilor extrarenale (tulburări hidroelectrolitice, hipercalcemie, hiperuricemie, amiloidoză etc.), iar pe de altă parte prin invadarea tumorală a parenchimului renal sau a căilor urinare. De asemenea apar uneori leziuni glomerulare bine caracterizate histologic, de tipul leziunilor glomerulare minime, extramembranoase sau proliferative, care pot complica diverse boli neoplazice. S-au evidențiat și antigene tumorale depozitate glome-

Scanned with OKEN Scanner

rular, remarcîndu-se fluctuații ale proteinuriei în raport cu activitatea și extinderea neoplasmelor.

Zollinger și colab. (1978) au descris asocierea diferitelor tipuri de nefropatii glomerulare cu tumori epiteliale și mezenchimale, după cum urmează : NG cu leziuni glomerulare minime cu limfoame maligne, carcinoame hepatice și ale colonului ; NG membrano-proliferatice cu carcinomul gastric, hepatic, boala Hodgkin ; NG proliferative cu carcinoame scuamoase ale bronșiilor, esofagului, carcinoame gastrice, ale colonului și pancreasului, carcinoame renale cu celule clare, melanoame și rabdomiosarcoame.

Expresia clinică cea mai frecventă a acestor NG este proteinuria însoțită frecvent de SN. Rareori apar alte manifestări (IRA, NG rapid progresivă, proteinurie asimptomatică).

Aceste NG au o patogenie prin CIC în majoritatea cazurilor. Complexele imune sînt formate din antigene și anticorpi antitumorali.

În toate cazurile de SN primitiv la bolnavii în vîrstă este indicat să se caute cu atenție un eventual proces malign (pulmonar, colonic, gastric, mamar, de col uterin sau rinichi), în special dacă histopatologic este vorba despre o GN extramembranoasă.

În cursul bolii Hodgkin apar îndeosebi NG cu leziuni minime, atingînd o frecvență de pînă la 50 %, mai rar alte tipuri de leziuni (extramembranoase, focale, proliferative). Dezvoltarea leziunilor glomerulare și a SN evoluează în strînsă legătură cu perioadele de activitate ale bolii sau de remisiune terapeutică. Leziuni similare pot fi întîlnite și în alte limfoame.

Tratamentul nefropatiilor glomerulare din bolile neoplazice este simptomatic, paralel cu tratamentul dirijat împotriva afecțiunilor tumorale cauzale.

NEFROPATIILE GLOMERULARE DIN BOLILE EREDO-FAMILIALE

NEFROPATIA GLOMERULARĂ DIN SINDROMUL ALPORT

Nefrita ereditară cu surditate sau sindromul Alport reprezintă o nefropatie cronică transmisă ereditar dominant, descoperită mai frecvent la sexul masculin, îndeosebi la copii și tineri și la mai mulți membrii ai aceleiași familii.

MANIFESTĂRILE CLINICE EXTRARENALE

Sînt reprezentate în primul rînd de o surditate de percepție, mai rar asociată cu anomalii oculare (sferofachie, lenticonus, miopie, retinită pigmentară, amauroză), anomalii trombocitare (megacitoză trombocitară, trombocitopenie) și diverse alte anomalii (hiperprolinemie, disfuncție cerebrală etc.).

Scanned with OKEN Scanner

MANIFESTĂRILE RENALE

Se caracterizează prin hematurie recidivantă masivă sau microscopică, deseori accentuată de eforturi fizice sau în urma unor infecții respiratorii. Hematuria se asociază uneori cu dureri lombare sau abdominale difuze și foarte rar cu proteinurie.

MORFOPATOLOGIE

Macroscopic rinichii sînt în majoritatea cazurilor micșorați în volum și greutate, avînd o suprafață subcapsulară fin granulară.

Leziunile glomerulare sînt în general nespecifice, iar în stadiile avansate sînt comparabile cu cele din glomerulonefrita sau pielonefrita cronică. Un aspect distinctiv, descris în nefrita ereditară, îl constituie îngroșarea neregulată a MB glomerulare, MB tubulare și a capsulei Bowman, în grosimea cărora se găsesc fisuri conținînd microparticule. În populația glomerulară se găsesc și glomeruli fetali cu incluzii prismatice. Frecvent s-au descris în corticală insule sau plaje de celule spumoase (fig. 13.34), fără ca acest aspect să fie caracteristic, deoarece se poate întîlni și în diverse alte nefropatii (GNC, PNC, nefropatia diabetică ș.a.). Tubii prezintă variate grade de atrofie și hipertrofie cu dilatări și incluziuni lipidice în citoplasma nefrocitelor. Țesutul interstițial este fibrozat cu infiltrat inflamator cronic.

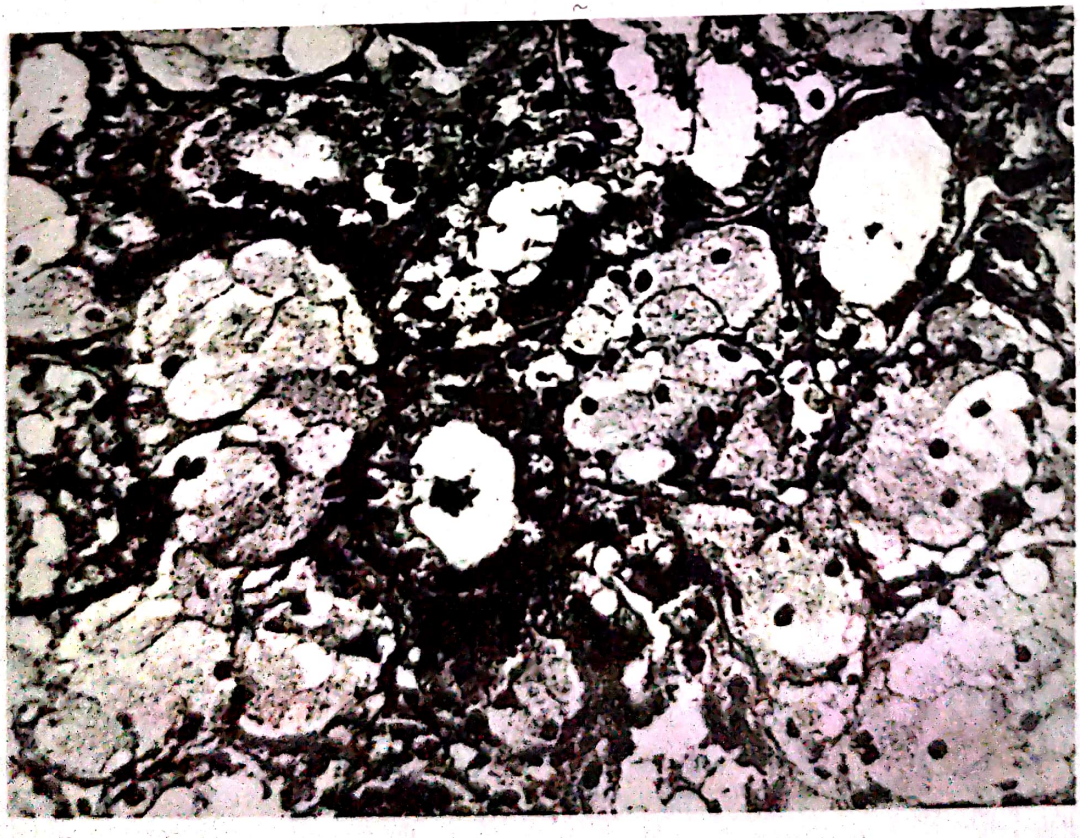


Fig. 13.34. Insula de celule spumoase în grosimea interstițiului renal.

Scanned with OKEN Scanner

În IF s-au pus în evidență în unele cazuri IgG, IgM și C_3 cu o distribuție focal-segmentară de-a lungul MB glomerulare.

În ME, un aspect caracteristic îl constituie lamelarea și fragmentarea laminei densa ca și îngroșarea MB.

PATOGENEZA

Nu este cunoscută, însă unii autori consideră că ar fi vorba de un defect al genelor care reglează structura colagenică a membranelor bazale.

EVOLUȚIA

Duce în cîțiva ani la instalarea unei IR lent progresive, care poate ajunge la stadiul terminal înaintea vîrstei de 50 de ani. În această fază pot apare HTA sau infecții urinare.

Tratamentul este numai simptomatic.

NEFROPATIA GLOMERULARĂ DIN BOALA FABRY

Boala Fabry este o afecțiune ereditară caracterizată prin anomalii metabolice, care duc la acumularea de glico-sfingo-lipide în numeroase țesuturi.

MANIFESTĂRILE CLINICE EXTRARENALE

Sînt reprezentate de leziuni ale tegumentelor și mucoaselor (papule roșu-purpurii), acroparestezii, edeme la membrele inferioare (fără hipoalbuminemie), insuficiență coronariară și/sau cerebrală și distrofie corneană.

MANIFESTĂRILE RENALE

Cuprind hematurie și proteinurie moderată, evoluția făcîndu-se frecvent către IR terminală.

DIAGNOSTIC

Pentru diagnosticul afecțiunii este necesară evidențierea scăderii specifice a alfa-galactozidazei în ser, urină și țesuturi, a excreției urinare de celule încărcate cu lipide care se colorează metacromatic cu albastru de toluidină, precum și a confirmării histologice.

MORFOPATOLOGIE

În stadiile precoce ale bolii apar alterări ale celulelor viscerale epiteliale a căror citoplasmă devine spumoasă și conține lipide birefringente. Leziuni similare pot apare și în celulele tubului contort proximal.

Scanned with OKEN Scanner

În cazurile mai severe există o îngroşare a mezangiului şi a pereţilor capilarelor glomerulare. În ME este caracteristică prezenţa de figuri mielinice în celulele epiteliale.

Tratamentul raţional pare să fie administrarea unor surse enzimatice exogene.

Pe lîngă sindromul Alport şi boala Fabry, există şi *alte afecţiuni ereditare* care pot fi asociate cu manifestări renale (proteinurie, hematurie şi IR), cum sînt : osteo-onychodisplazia, anemia drepanocitară familiară, sindromul urticarie—surditate—amiloidoză, lipodistrofia şi SN familial.

NEFROPATIA GLOMERULARĂ DIN BOLILE HEPATICE

În afară de tulburările hemodinamice care însoţesc *ciroza hepatică* decompensată, care pot duce la retenţie hidrosodată şi IR funcţională, se cunosc în ultimul timp o serie de leziuni glomerulare care se traduc de obicei prin proteinurie şi hematurie deseori macroscopică. Este posibilă şi apariţia unui deficit funcţional renal, care s-ar datora mai curînd anomaliilor hemodinamice.

MORFOPATOLOGIE

În boli hepatice de diferite etiologii (ciroze hepatice) se semnalează uneori leziuni glomerulare neinflamatorii. Unii glomeruli sînt de volum normal, iar alţii sînt măriţi, hipertrofiaţi. În glomeruli se remarcă o hipercelularitate moderată printr-o creştere a celulelor endoteliale şi podocitare. Mezangiul este lărgit cu o creştere a matricei mezangiale care este intens PAS pozitivă. MBG periferică este parţial îngroşată (fig. 13.35). În cazul unor afecţiuni hepatice cu icter, celulele epiteliale ale tubilor contorţi proximali pot conţine pigment biliar. Structurile vasculo-interstiţiale sînt în general neafectate.

În IF s-au descris depozite granulare şi liniare de gamaglobuline de-a lungul MBG. Modificările ultrastructurale sînt de grade diferite, fiind în funcţie şi de stadiul evolutiv al afecţiunilor hepatice. În hepatita cu Ag HBs s-a demonstrat prezenţa antigenului în depozitele glomerulare.

Leziunile glomerulare nu au o patogeneză bine precizată. Ar putea interveni deficitul funcţiei de epurare hepatică a antigenelor de origine intestinală, ceea ce ar explica predominarea de IgA în depozitele imune mezangiale şi subendoteliale sau depozitarea de CIC.

Scanned with OKEN Scanner

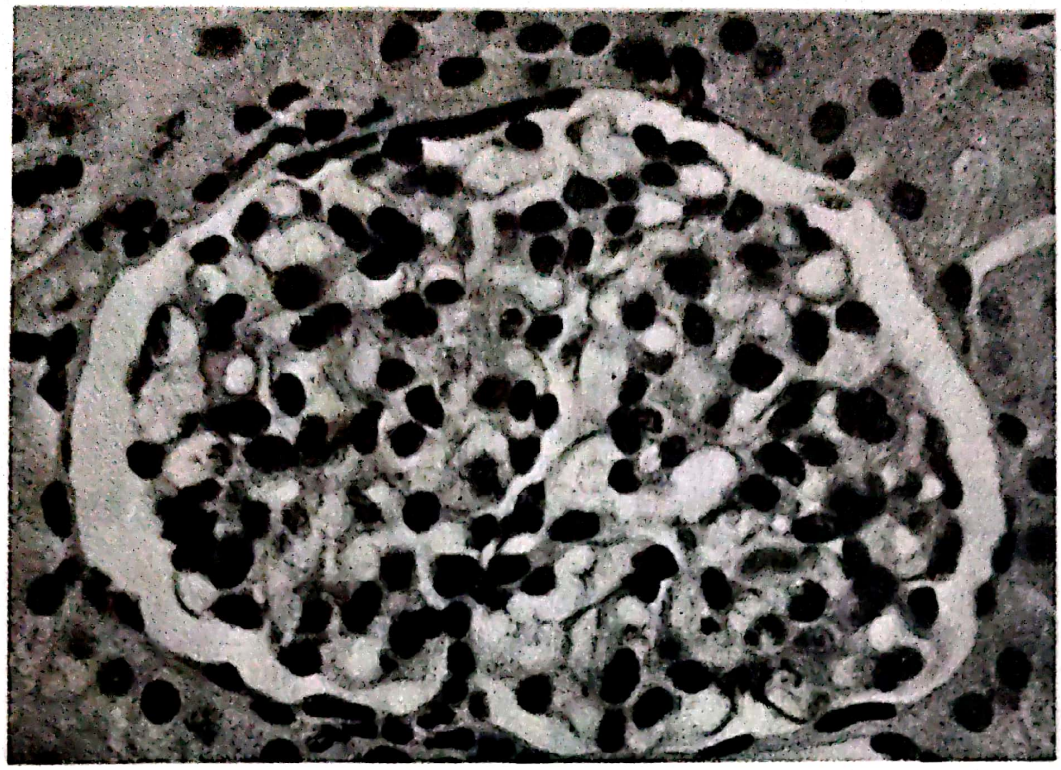


Fig. 13.35. Hipercelularitate endocapilară cu discretă îngroşare a MB capilare.

În afară de ciroza hepatică, leziuni glomerulare nesemnificative au mai fost descrise în ciroza biliară primitivă şi ciroza hepato-lenticulară (boala WILSON).

NEFROPATIA GLOMERULARĂ DIN CORDUL PULMONAR CRONIC ŞI CARDIOPATIILE CONGENITALE CIANOGENE

În cursul evoluţiei cardiopatiilor congenitale cianogene, ca şi în afecţiunile care se însoţesc de hipoxie cronică şi policitemie, aşa cum este cordul pulmonar cronic, s-a descris o hipertrofie glomerulară cu îngroşarea axului mezangial. Semnele urinare sînt reduse sau absente.

Scanned with OKEN Scanner

Nefropatiile glomerulare din sarcină

În cursul sarcinii pot surveni modificări glomerulare foarte variate, care se traduc clinic prin manifestări asemănătoare (HTA, proteinurie și edem), care apar asociate sau izolate, ceea ce creează mari dificultăți diagnostice.

Astfel, poate fi vorba uneori de toxemie gravidică primară (nefropatie gravidică primară, NGP sau preclampsie), în care afectarea renală este legată direct și specific de starea de graviditate, iar alteori de toxemie gravidică secundară (NGS), legată de nefropatii glomerulare sau afecțiuni vasculare renale anterioare sarcinii.

TOXEMIA GRAVIDICĂ PRIMARĂ (TGP) SAU PREECLAMPSIA

Apare în majoritatea cazurilor la femei primipare, tinere, fără antecedente renale sau vasculare.

Semnele principale devin manifeste în ultimul trimestru al sarcinii și sînt reprezentate de edeme sau creștere în greutate (mai mult de 500 g/săptămînă începînd din luna a VII-a), HTA, proteinurie și oligurie.

HTA este caracterizată printr-o creștere moderată față de valorile anterioare sarcinii (120 mm Hg pentru TA sistolică, respectiv 95 mm Hg pentru cea diastolică). Alteori HTA este severă (peste 170/110 mm Hg) sau chiar malignă, putîndu-se asocia cu edeme masive, proteinurie accentuată, oligurie sub 500 ml, alterații ale fundului de ochi și insuficiență cardiacă. Pentru aceste forme se utilizează în general denumirea de *preeclampsie*.

Mai rareori se pot întîlni forme grave care se complică cu accidente convulsive, uneori cu pierderea cunoștinței, denumite *eclampsie gravidică*.

Scanned with OKEN Scanner

În formele ușoare de TGP, explorarea funcțiilor renale (FG și FPR) arată valori apropiate de normal, în timp ce în formele severe și grave acestea pot fi mult scăzute și se pot asocia cu semne de IR.

MORFOPATOLOGIE

Nefropatia glomerulară primară din sarcină prezintă modificări glomerulare neinflamatorii, care în MO se caracterizează prin hipertrofia și ischemia glomerulilor cu îngroșarea peretelui capilar (fig. 14.1). MB apare de grosime normală pe coloratia PAS. Lumenul capilar este micșorat prin hipertrofia și tumefierea celulelor endoteliale (fig. 14.2). Spațiul mezangial este mai lărgit cu o creștere ușoară numerică a nucleilor celulelor mezangiale (fig. 14.3). Celulele endoteliate prezintă un grad marcat de tumefiere, care este paralel cu severitatea simptomatologiei clinice. Ocazional se pot întîlni intraglomerular celule spumoase și anevrisme ale anselor capilare. Tubii și interstițiul nu prezintă modificări deosebite.

În IF se găsesc modificări nesemnificative, cu excepția cazurilor severe în care se descrie prezența de C_3 în glomeruli și în arteriolele hilului glomerular.

Modificările ultrastructurale se remarcă printr-o tumefiere a celulelor endoteliale (fig. 14.4) și uneori au fost identificate celule spumoase vizibile și în MO. Membrana bazală nu este modificată, cu excepția cîtorva îngroșări focale ale laminei rara interna. Subendotelial se găsesc depozite

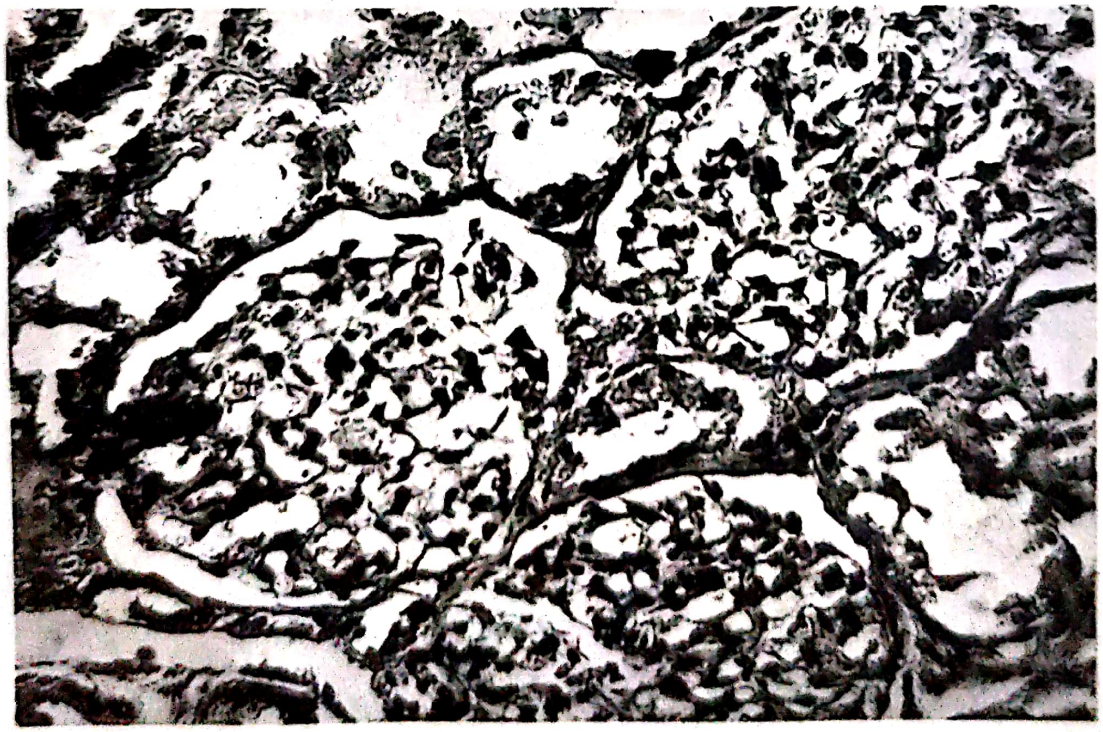


Fig. 14.1. Hipertrofie glomerulară cu ischemie. Reducerea spațiului de filtrare.

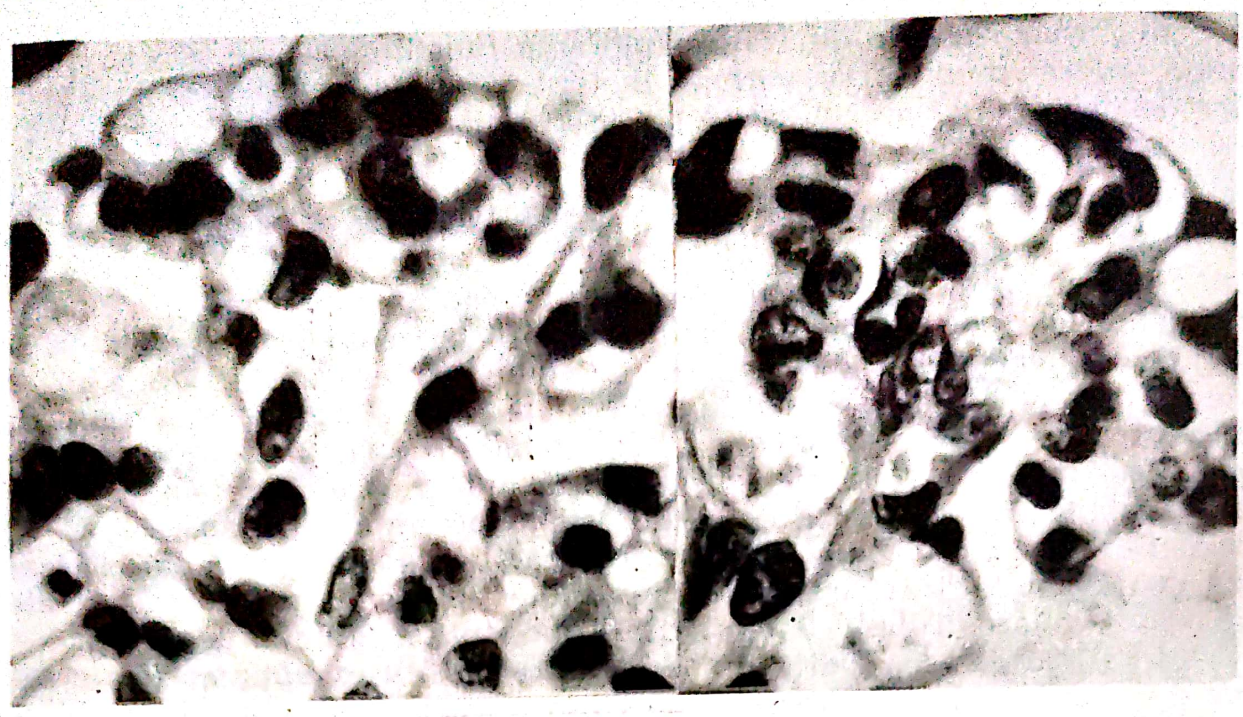


Fig. 14.2. Tumefierea şi hipertrofia celulelor endoteliale.

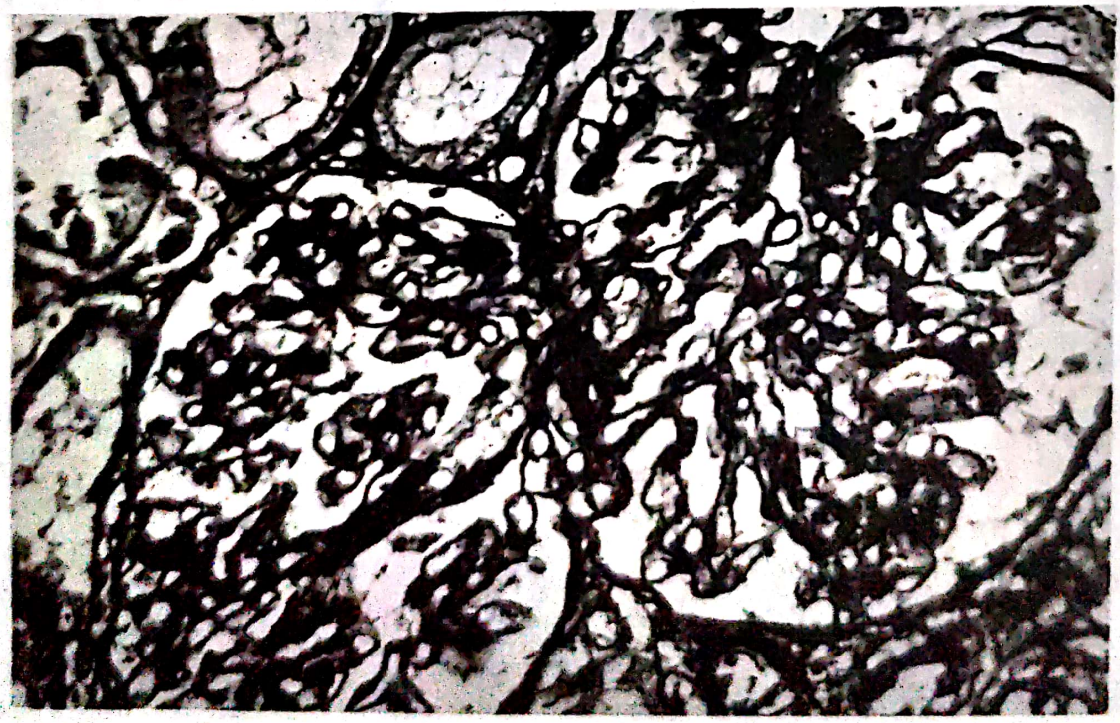


Fig. 14.3. Discretă lărgire a spaţiului mezangial ; MB capilară de grosime normală. Col. PAS.

Scanned with OKEN Scanner

Fig. 14.4. Tumefierea celulelor endoteliale (CE); lamina fenestrata (LF), membrană bazală (MB), celule podocitare (CP).

Scanned with OKEN Scanner

osmiofile, care conțin fibrile de fibrină. Podocitele prezintă microvili neoformați, fără fuziunea proceselor podocitare. Matricea mezangială este ușor mărită cu o ușoară hipercelularitate. Incluziuni proteice și rare fibrile de fibrină se pot evidenția în citoplasma celulelor endoteliale și mezangiale. Diagnosticul diferențial trebuie stabilit cu afecțiuni renale preexistente sarcinii (nefropatii glomerulare și PNC). Modificările glomerulare sînt considerate drept consecințe ale transferului elementelor plasmei, îndeosebi a fibrinogenului, în capilarele glomerulare.

EVOLUȚIA ȘI PROGNOSTICUL LEZIUNILOR

Leziunile glomerulare evoluează în general către rezoluție și vindecare, cu toate că în unele cazuri pot să persiste o oarecare perioadă de timp. Depozitele extensive de fibrină pot stimula reacții inflamatorii care să ducă la leziuni cicatriciale ireversibile. Se menționează cazuri în care s-a observat o persistență îndelungată (de ani de zile) a tumefierii celulelor endoteliale și a îngroșării peretelui capilar.

EVOLUȚIA CLINICO-BIOLOGICĂ

Este caracterizată prin regresiunea rapidă, după naștere, a manifestărilor patologice și vindecare fără sechele și fără recidive cu ocazia sarcinilor ulterioare.

PROGNOSTICUL MATERN

Poate fi însă agravat de anumite complicații, cum sînt : gravitatea acceselor eclamptice, hemoragia cerebrală, edemul pulmonar acut, hematomul retroplacentar și uneori IRA.

În ceea ce privește evoluția sarcinii, aceasta se face fără incidente în cazurile ușoare, în timp ce în formele severe se pot produce avortul spontan, nașterea prematură sau moartea fătului în uter.

În eclampsie, mortalitatea fetală este apreciată la aproximativ 45%. Se consideră drept un criteriu prognostic valoros intensitatea și selectivitatea proteinuriei care însoțește tabloul clinic de preeclampsie și eclampsie.

FIZIOPATOLOGIE

S-a arătat că în TGP există o serie de modificări hemodinamice : pe de o parte, creșterea debitului cardiac, frecvenței cardiace, debitului sistolic și rezistenței periferice, iar pe de altă parte scăderea volumului plasmatic care se asociază cu scăderea greutății fătului și placentei.

Scanned with OKEN Scanner

PATOGENEZA

Pare să fie în relație cu o ischemie uterină relativă care ar duce la HTA prin intermediul sistemului RAA sau prin deficit de prostaglandine (PGE_2) de origine uterină.

Este posibil ca ischemia uterină să determine și anomalii de coagulare, care ar putea fi uneori implicate în patogenia TGP.

Reducerea fluxului sanguin uterin duce de asemenea la o producere crescută de acid lactic, iar lactacidemia atrage după sine scăderea secreției tubulare a uraților. Se produce astfel o creștere a uricemiei, considerată atît drept criteriu diagnostic, cît și ca indice de prognostic fetal.

TOXEMIA GRAVIDICĂ SECUNDARĂ (TGS)

Simptome asemănătoare TGP pot fi datorate și altor NG primitive sau secundare, de obicei preexistente și nespecifice sarcinii (așa-zisa toxemie sau nefropatie gravidică secundară). În acest grup se pot întîlni mai frecvent : NG proliferative difuze cronice, NG focale și mai rar alte forme anatomo-clinice (NG cu leziuni minime, NG extramembranoase și NG membrano-proliferative). În plus, se pot întîlni rareori NG secundare (lupică, amiloidă, diabetică etc.).

Trebuie însă menționat că și unele afecțiuni vasculare preexistente sarcinii (HTA esențială, stenoza arterei renale ș.a.) se pot asocia cu semne clinice și anomalii morfologice, în parte asemănătoare toxemiei gravidice primare sau secundare.

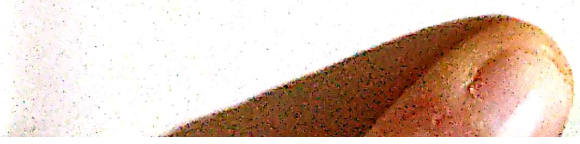
TGS se caracterizează prin apariția acelorași manifestări clinice ca în TGP, la gravide afectate de HTA esențială sau secundară sau de o nefropatie anterioară, preexistente sarcinii, dar deseori necunoscute.

Aceste manifestări pot fi diferențiate de TGP prin faptul că apar din primele luni ale sarcinii, pot surveni atît la primipare cît și la multipare, vindecarea după naștere nu este completă, și pot chiar să se agraveze, avînd tendința la recidive cu ocazia sarcinilor ulterioare.

Dificultăți diagnostice apar însă în formele cu *preeclampsie suprаadăugată* unei alte HTA sau unei nefropatii preexistente sarcinii. În aceste cazuri se observă de obicei agravarea HTA în cel de-al treilea trimestru al sarcinii, creșterea proteinuriei, accentuarea edemelor și oliguriei, iar uneori manifestări de IR și CIVD.

În general, evoluția și prognosticul atît pentru făt cît și pentru mamă sînt mai severe în TGS, factorul determinant fiind reprezentat de gravitatea HTA.

Trebuie ținut însă seama și de eventuala asociere a IR care, chiar cînd este de grad moderat, implică riscul unei agravări importante în cursul sau în urma sarcinii.



Scanned with OKEN Scanner

TRATAMENTUL TOXEMIEI GRAVIDICE

Trebuie să fie în primul rînd preventiv. În acest sens se va ține seama de prezența în antecedente a unor NG care pot contraindica sarcina : NG în stadiul de activitate, NG secundare (lupică, amiloidică, diabetică), mai ales în cazul cînd sînt asociate cu HTA și/sau IR. Trebuie menționat că existența unei NG cu alterații morfo-funcționale reduse poate fi bine tolerată în cursul sarcinii, cu condiția urmăririi repetate a evoluției sarcinii, precum și supravegherea atentă a valorilor tensionale și funcției renale.

De importanță esențială este efectuarea unor examene sistematice în cursul oricărei sarcini. Acestea constau în determinarea : TA, stării aparatului cardiovascular și FO, proteinuriei, clearance-ului cu creatinină (care la gravide normale este crescut cu 25—50% față de negravide) și concentrația sanguină a ureei, creatininei și acidului uric.

Paralel se vor efectua investigații obstetricale curente (examen clinic, urmărirea bătăilor cordului fetal), dozări hormonale (estrogeni plasmatici și urinari, hormonul lactogen placentar ș.a.), indicele lecitină — sfingomielină, precum și — în unele cazuri, dacă este necesară — efectuarea ultrasonografiei.

Efectuarea sistematică a acestor investigații poate permite depistarea precoce a manifestărilor de toxemie gravidică și aplicarea unor măsuri terapeutice corespunzătoare. În cazul apariției semnelor de toxemie gravidică se recomandă repaus absolut la pat în decubit lateral stîng, pentru a favoriza creșterea fluxului utero-placentar și natriureza fiziologică.

Trebuie evitată o depleție sodată excesivă prin regim desodat strict și asocierea diureticelor, deoarece acestea pot duce la scăderea fluxului sanguin feto-placentar și la declanșarea manifestărilor toxemice. În formele ușoare și moderate de toxemie gravidică, sarea va fi recomandată în cantități normale în timp ce restricția de sodiu va fi indicată numai în formele cu HTA și complicații.

Tratamentul antihipertensiv se aplică în formele cu TA diastolică peste 100 mm Hg, precum și în formele cu HTA severă sau complicate. Se vor utiliza dintre preparatele hipotensoare Dihidralazina, Alfametil-DOPA, beta-blocantele sau Clonidina. Ganglioplegicele sînt contraindicate.

Apariția hiperreflexiei osteo-tendinoase sau creșterea acidului uric, ca și apariția unor tulburări de coagulare, reprezintă criterii practice de decizie a momentului în care este necesară întreruperea cursului sarcinii.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL XV

Nefropatia endemică balcanică

Nefropatia endemică balcanică (NEB) este o boală cu etiologie necunoscută, dar avînd unele particularități anatomo-clinice și epidemiologice care-i conferă un loc aparte între alte boli renale. A fost observată în România în 1957, în același timp în care era descrisă și în Bulgaria și Jugoslavia, zonele endemice din cele trei țări fiind situate în vecinătatea Dunării, la o distanță de cel mult 400—500 km între ele.

DATE GENERALE ȘI EPIDEMIOLOGICE

Particularitățile care deosebesc NEB de alte nefropatii sînt următoarele :

a) *Legătura bolnavilor cu o zonă geografică limitată.* În țara noastră această zonă este situată în sud-vest, în județele Mehedinți și Caraș-Severin, bolnavii provenind din aproximativ 40 comune, majoritatea localități rurale.

Incidența maximă a bolii a fost observată în *județul Mehedinți* în comunele Șimian, Erghevița, Poroina, Hinova, Bistrița, Livezile, Valea Izvorului, Izvorul Aneștilor, Corcova, Fîntîna Domnească, precum și în Severinești, Cerneț, Dedovița Veche, Ghelmegioaia, Jirov, Stîngăceana, Tîmna, Breznița, Motru, Deleni, Ruptura, Buicești, Țînțăreni, Văgiulești, Vînju Mare, Batoși, Broscari, Prunișor, Căzănești, Strehaia. În *județul Caraș-Severin* au fost descrise cazuri în Secășeni, Jitin, Ticvaniul Mare, Giurgiova.

b) *Numărul mare de îmbolnăviri și decese prin nefropatii de tipul NEB* în aceste localități depășește cu mult pe acela din alte zone vecine sau din restul țării. Din populația de aproximativ 40 000 locuitori ai zonei endemice, se apreciază că numărul de cazuri de NEB ar fi între 2—15%. Mortalitatea prin insuficiență renală este în medie de 5 ori mai mare decît în alte regiuni ale țării.

Scanned with OKEN Scanner

c) Boala afectează cu predilecție *sexul feminin*, la care NEB este de două ori mai frecventă decît la bărbați. NEB devine manifestă la *adulții* între 30—50 ani.

d) *Caracterul familial* este o altă particularitate. În comunele afectate au fost familii în care mai mulți membrii sau chiar întreaga familie au decedat prin NEB, în timp ce alte familii vecine au fost mai puțin sau deloc afectate. S-a mai observat că persoanele care au părăsit zona endemică la vîrsta copilăriei sau adolescenței nu au prezentat ulterior NEB, în timp ce unele persoane provenite din zone indemne și care s-au stabilit în localități endemice s-au îmbolnăvit aici de NEB, după o habitație de 15—20 ani. Frecvența factorului familial este apreciată între 20—77%.

e) *Tabloul clinico-biologic* este acela al unei nefropatii cronice cu debut insidios, care evoluează fără edeme și fără HTA, ducînd progresiv spre IRC terminală.

f) *Aspectul morfopatologic* este caracterizat printr-o atrofie renală marcată, bilaterală și simetrică. Din punct de vedere histopatologic, este vorba de leziuni interstițiale cronice difuze, asociate cu leziuni glomerulare.

TABLOUL CLINICO-BIOLOGIC

Istoricul negativ reprezintă o caracteristică a bolii. Astfel, marea majoritate a bolnavilor nu au prezentat în trecut nici o afecțiune renală acută (de tip nefritic sau pielonefritic), nici edeme sau HTA.

NEB are o evoluție cronică progresivă către stadiul de IR terminală și pot fi deosebite mai multe stadii :

1) *stadiul inițial* sau de debut ;

2) *stadiul manifest* sau perioada de stare ;

3) *stadiul avansat* sau terminal.

În practică, aceste stadii evolutive sînt greu de diferențiat. Deseori bolnavii se prezintă pentru prima dată la medic în stadiul avansat, cu semne manifeste de IRC. Această modalitate pare să fie chiar frecventă, fiind întîlnită în aproximativ 85% din cazuri.

1) **Stadiul inițial** sau de debut. La cei mai mulți bolnavi debutul NEB este insidios, fapt constatat în toate țările cu endemicitate balcanică, subliniindu-se că nu există o fază acută a bolii.

Simptomatologia acestui stadiu este săracă și necaracteristică. De multe ori bolnavii sînt complet asimptomatici sau prezintă tulburări care nu sugerează o boală renală. Alți bolnavi sînt descoperiți întîmplător cu ocazia acțiunilor de depistare în masă în zonele afectate de NEB. La aceștia, în general, semnele revelatoare sînt proteinuria și anemia.

Dintre tulburările generale, necaracteristice, semnalate în această fază, menționăm în ordinea frecvenței : astenia fizică și psihică, tulburările dispeptice, cefaleea, amețelile și slăbirea în greutate. Cefaleea apare frecvent, cu toate că HTA este extrem de rar prezentă.

Alteori, pot exista anumite tulburări mai semnificative, care atrag atenția asupra unei suferințe renale : dureri lombare, hematurie, polakiurie, edeme. Lombalgia are în general un caracter surd, fiind rareori de tip colicativ.

S-a acordat o deosebită importanță proteinuriei și anemiei, care au permis deseori diagnosticul precoce de suspiciune, confirmat ulterior prin datele anatomo-clinice și evoluție.

Proteinuria este în faza de debut de intensitate redusă, inconstantă și deseori intermitentă, iar evidențierea sa necesită investigații repetate. În nici un caz nu s-au constatat proteinurii de intensitate mare. La populația din zonele endemice, testele screening au arătat că proteinuria se găsește într-o proporție de 3‰.

Anemia este un alt semn care poate apare precoce în faza de debut, fără să prezinte caractere hematologice particulare.

În ceea ce privește funcția renală, în acest stadiu nu există date suficiente, dar unele cercetări sugerează instalarea precoce a diminuării capacității de concentrație și a scăderii TmPAH-ului.

De semnalat absența în mod obișnuit a HTA, frecventă în alte boli renale cronice și cu deosebire în glomerulonefrite.

2) **Stadiul manifest sau perioada de stare.** În general, simptomele fazei de debut sînt bine tolerate o lungă perioadă de timp, iar bolnavii sînt capabili să-și îndeplinească fără restricții activitatea obișnuită, chiar ani de zile.

Trecerea la perioada de stare se face în mod neobservat, unele semne devenind mai nete și, în plus, adăugîndu-se altele, datorate apariției IR progresive.

a) *tulburări generale:* astenie, slăbire în greutate de obicei accentuată ;

b) *tulburări digestive:* dispepsie, inapetență, grețuri, vărsături, dureri abdominale ;

c) *tulburări nervoase:* cefalee, simptom constant, amețeli, crampe musculare, mialgii, somnolență ;

d) *tulburări urinare:* polakiurie asociată uneori cu disurie, poliurie și nicturie semnificativă, atrăgînd atenția asupra existenței IR ; lombalgia devine mai evidentă, prezentîndu-se ca durere surdă, rareori colicativă ;

e) *tulburări respiratorii:* dispnee de efort care se accentuează progresiv.

SEMNE CLINICE OBIECTIVE

Paloarea marcată reprezintă modificarea cea mai frapantă în NEB, tegumentele avînd deseori o nuanță palid-murdară. Apare, în plus, o colorație gălbuie la palme și în regiunea plantară, datorată carotinemiei legată de alimentația bogată în porumb. Se observă și o pigmentație facială legată de IR avansată.

Edemele lipsesc la majoritatea bolnavilor. În faza avansată de IRC pot apare tumefierea feței și edemul maleolar.

HTA se întîlnește într-un procent redus (10—12% din cazuri). La bolnavii cu HTA, aceasta nu are o simptomatologie particulară. Faptul că HTA lipsește în majoritatea cazurilor este o particularitate interesantă, mai ales că modificările morfopatologice și în special atrofia renală ar justifica o asociere mai frecventă a HTA la tabloul nefropatiei endemice.

Afectarea altor organe în NEB este inconstantă și necaracteristică, ceea ce sugerează că este vorba de o boală renală autonomă și nu de o boală sistemică cu afectare renală. Nu se găsesc modificări respiratorii particulare, în afară de eventuale afecțiuni intercurente.

La nivelul cordului pot apare modificări consecutive anemiei sau IR (sufluri, anomalii ECG, cardiomiopatie sau pericardită uremică). Ficatul și splina nu prezintă modificări obiective.

În stadiile avansate pot surveni semne de encefalopatie uremică și de neuropatie uremică de tip polinevritic, care însă nu prezintă particularități față de alte nefropatii ajunse în stadiul de IRC terminală.

SINDROMUL URINAR

În cursul NEB, examenul urinii nu arată modificări semnificative. Reacția urinii este de obicei acidă ($pH = 5,8—6$). De regulă, nici în faza manifestă proteinuria nu este de intensitate crescută și nu depășește 1—2 g/24 ore. Nu s-a evidențiat în nici un caz o proteinurie masivă sau dezvoltarea unui SN.

Studiile calitative prin electroforeză și imunoelectroforeză a proteinelor urinare au arătat în majoritatea cazurilor o proteinurie selectivă de tip tubular și mai rar de tip mixt, glomerulo-tubular, cu mai multe componente alfa 2, beta și gama. Există o secreție crescută de proteine cu GM joasă cuprinzînd și beta 2 microglobulina, a cărei evidențiere este considerată și un indicator precoce de leziune tubulară renală.

Sedimentul urinar. În timp ce în stadiul incipient în majoritatea cazurilor nu apar anomalii ale sedimentului urinar, în faza manifestă poate apare hematurie de obicei microscopică, sub 10 000 hematii/minut la mai puțin de 1/3 din cazuri.

Hematuria apare cu o frecvență mai mare în cazurile asociate cu tumori ale căilor urinare (papiloame, carcinoame papilare sau bazinetale). Acestea au fost mai ales observate la bolnavii din zonele endemice din Bulgaria, unde la autopsie au fost găsite în 35% din cazuri, fiind mai puțin frecvente în Jugoslavia și mai rare la noi. Leucocituria este de asemenea frecventă (30%), dar de intensitate moderată și nu se asociază cu prezența de cilindrii leucocitari.

Urocultura arată în general un procent redus de cazuri cu bacteriurie semnificativă (11—32%). Majoritatea germenilor evidențiați aparțin enterobacteriaceelor.

EXPLORAREA FUNCȚIONALĂ RENALĂ

În stadiul manifest al NEB se constată o alterare progresivă a funcției renale, care se traduce prin deficit funcțional global, toate probele funcționale renale fiind modificate.

Capacitatea de concentrație scade net, ajungînd la izostenurie. Deseori, rinichii nu ajung să concentreze urina nici pînă la densitatea plasmei sanguine (așa-numita subizostenurie).

Precocitatea alterării capacității de concentrație a fost evidențiată de numeroase cercetări, fiind prezentă și în stadiul în care FG este încă relativ păstrat. Autorii români au evidențiat însă posibilitatea existenței unui deficit precoce al FG. În stadiul manifest, FG este însă prăbușită, ajungînd la valori sub 40 ml/minut la majoritatea bolnavilor, iar FPR este de asemenea scăzut la valori sub 300 ml/minut.

În toate cazurile se constată și scăderea marcată a eliminării PSP-ului (în medie 4—5% în 15 minute).

MODIFICĂRILE BIOLOGICE

Prezintă anomalii nespecifice. În esență, se constată semne de anemie avînd un grad accentuat și multiple modificări umorale caracteristice IRC.

Anemia este o caracteristică importantă a bolii. Are caracter normocrom, mai rar hipo- sau hipercrom. Gradul anemiei pare să fie paralel cu intensitatea retenției azotate. Numărul eritrocitelor variază între 1,5—3,5 milioane/mm^3, iar concentrația hemoglobinei între 3—11 g %. Rezistența globulară este în limite normale. Rareori au fost evidențiate elemente tinere în periferie.

Mecanismul apariției anemiei pare să fie legat în special de insuficiența măduvei hematopoetice, așa cum reiese și din investigații cu izotopi radioactivi.

Medulograma arată în general o măduvă mai săracă cu elemente celulare reduse și diminuarea eritropoezei.

Leucocitele sînt de obicei în limite normale, iar trombocitele nu sînt modificate. Se întîlnește uneori eozinofilie.

VSH arată doar o accelerare moderată, deseori din stadiul incipient, crescînd rareori la valori de peste 100 mm/oră în stadiul avansat.

Protidemia nu prezintă modificări caracteristice. Rareori se constată o hipoprotidemie ; albuminemia poate fi deseori scăzută. Uneori, alfa 1 și gama-globulinele pot fi moderat crescute. Nu se constată modificări importante ale concentrației complementului seric sau a componentelor sale.

Substanțele azotate prezintă o creștere progresivă în cursul evoluției NEB.

În mod caracteristic, retenția azotată este bine tolerată o lungă perioadă de timp.

Anomaliile echilibrului hidro-electrolitic și acido-bazic în stadiul de IR avansată sînt similare altor forme etiologice de IRC.

MODIFICĂRI RADIOLOGICE

Pe măsură ce boala progresează se constată radiologic o reducere importantă a dimensiunilor rinichiului. În stadiul de IR, micșorarea umbrelor renale este practic constantă, atrofia renală reprezentînd un semn destul de caracteristic pentru NEB, unde s-a considerat că se întîlnesc rinichii cei mai mici din bolile renale bilaterale.

Arteriografia renală evidențiază în majoritatea cazurilor tipice de NEB o diminuare a calibrului arterelor renale, care poate ajunge la 50% din normal. Se constată, în plus, și o micșorare paralelă a calibrului arterelor interlobulare cu reducerea circulației periferice și îngustarea stratului corticalei renale. S-a arătat de asemenea că și vasele intrarenale mici au un calibru mai redus, chiar din stadiile precoce ale NEB.

Urografia i.v. pune de asemenea în evidență micșorarea parenchimului renal, care nu este asociată cu modificări pielo-caliceale decît într-un număr redus de cazuri, ceea ce constituie și un argument în diagnosticul diferențial dintre NEB și PNC.

3) **Stadiul avansat sau terminal al NEB.** În acest stadiu tabloul clinico-biologic este cel obișnuit al IRC în stadiul uremic.

Starea generală este profund alterată, bolnavii prezintă o stare de oboseală progresivă, cu epuizare fizică, psihică și pierderea capacității de muncă.

Majoritatea pacienților prezintă o scădere importantă în greutate cu diminuarea părților moi, tablou mascat în parte, uneori de retenția de apă, în timp ce alteori slăbirea este accentuată de exsicoză.

Faciesul poate fi tumefiat, contrastînd cu slăbirea generală. Bolnavii prezintă o paloare marcată, deseori gălbuie sau cu o nuanță cenușiu-murdară și au un prurit intens.

Tulburările descrise în stadiul precedent prezintă o agravare marcată, apar manifestări clinice severe și complicații multiple din partea principalelor organe și aparate :

— *digestive:* anorexie totală, grețuri, vărsături, foetor uremic, stomatită, faringită, gastrită (deseori hemoragică), enterocolită cu diaree severă ;

— *respiratorii:* dispnee chiar în repaus, mai rar respirație acidotică tip KUSSMAUL și uneori semne de plămîn uremic sau chiar edem pulmonar tipic ;

— *cardiace:* insuficiență cardiacă, aritmii, uneori pericardită uremică ;

— *sanguine:* anemie accentuată, leucocitoză frecvent crescută chiar în lipsa unor infecții supraadăugate, deseori sindrom hemoragic cu purpură ;

— *nervoase:* insomnie, agitație psiho-motorie sau apatie, obnubilare, torpoare, contracții musculare fibrilare, tremor, exagerarea reflexelor, encefalopatie și neuropatie uremică, tulburări de sensibilitate și mai rar tulburări motorii ;

— *osteo-articulare:* osteodistrofie uremică, cu osteoporoză și osteomalacie.

Scanned with OKEN Scanner

MORFOPATOLOGIA

Modificările structurale din NEB sînt nespecifice pentru a defini acest tip de nefropatie şi nu aduc date suficiente pentru elucidarea alterărilor structurale cele mai precoce şi asupra componentelor parenchimului renal iniţial afectate. De aici, diferitele denumiri care au fost atribuite bolii : nefrită interstiţială cronică neobstructivă, nefrită cronică tubulo-interstiţială, glomerulonefrită cronică focală primară, pielonefrită cronică cu evoluţie lentă. S-a enunţat ipoteza că tubii distali sau colectori sînt sediul celor mai precoce modificări. Pe de altă parte, modificările glomerulare şi interstiţiale prin natura şi intensitatea lor sugerează pe cele din stadiul avansat al nefropatiilor glomerulare cronice sau pe cele din nefrite interstiţiale cronice sau PNC. Asocierea bolii în unele cazuri cu tumori uroteliale rămîne complet neexplicată.

Aspecte macroscopice. Rinichii sînt micşoraţi în volum, între 20—40 grame greutate fiecare. Lungimea este aproximativ între 4,5—6,4 cm, lăţimea între 3—3,5 cm, iar grosimea între 1,5—3 cm. Reducerea în greutate şi în diametre nu este chiar perfect egală între cei doi rinichi. Aspectul exterior al rinichiului se prezintă sub trei forme principale : suprafaţa netedă, suprafaţa boselată şi suprafaţa fin granulară. Ţesutul gras perirenal prezintă o consistenţă crescută, cu septuri adiţionale, dînd impresia mai multor straturi suprapuse şi legate între ele prin bride conjunctive. Detaşarea ţesutului adipos de capsulă se face cu dificultate. Capsula fibroasă a rinichiului este îngroşată. După decapsulare suprafaţa rinichiului apare de culoare cenuşiu-albicioasă.

a) *Rinichiul atrofic neted.* Este cel mai frecvent întîlnit şi constituie aspectul cel mai caracteristic pentru această boală. Suprafaţa rinichiului este netedă, iar după decapsulare apare o coloraţie cenuşie-albicioasă sau cenuşie-rozată a parenchimului renal, cu zone de culoare mai închisă. Lobulaţia este discret accentuată. Consistenţa rinichiului este flască, moale, cu elasticitate păstrată, iar concavitatea hilului renal este accentuată (fig. 15.1).

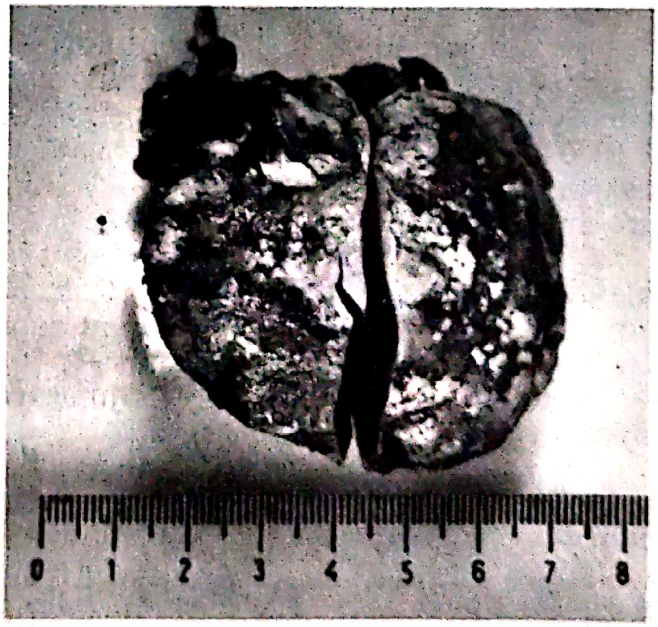


Fig. 15.1. Rinichi mic atrofic cu suprafaţa netedă.

b) *Rinichiul atrofic boselat.* După decapsulare se constată o suprafaţă boselată,

care amintește lobulația fetală. Se găsesc depresiuni mai mult sau mai puțin adînci, separate de zone mai reliefate de parenchim. Colorația este cenușie-albicioasă.

c) *Rinichiul atrofic granular*. Este mai rar întîlnit și predomină la sexul masculin. Decapsularea se face cu dificultate, iar suprafața apare fin granulară de culoare albicioasă-roșietică. Aspectul macroscopic amintește pe cel al rinichiului din nefroangioscleroză.

Suprafața de secțiune. Corticala prezintă o atrofie severă, avînd o grosime între 1—6 mm (normal grosimea corticalei este între 8—10 mm). Contrastul dintre corticală și medulară este șters. Piramidele sînt micșorate, avînd vîrful rotunjit. Unele piramide sînt de dimensiuni abia vizibile cu ochiul liber.

Numeric, piramidele nu sînt scăzute, dar sînt mult reduse ca volum față de normal (spre deosebire de rinichiul hipogenetic). Coloanele Bertin sînt micșorate, transformate în mici zone incluse între piramide și calice. În grosimea corticalei apar chiste de retenție cu un conținut urinar sau sero-sanguinolent. Pelvisul renal are un volum micșorat, cu îngustarea calicelor, dar fără anomalii în distribuția și numărul lor. Mucoasa bazinetală este în majoritatea cazurilor netedă, lucioasă, rareori edematiată și hiperemiată. Grăsimea bazinetală este în general crescută cantitativ, de consistență normală. Pedicului vascular renal prezintă o dispoziție anatomică normală, dar cu o reducere a calibrului arterei renale. Căile excretorii (ureter, vezică) atrag atenția prin reacțiile inflamatorii exsudative ale mucoasei uroteliale și prin prezența de tumori benigne sau maligne într-un procent care variază după diferiți autori între 9—40%.

Aspecte microscopice. Modificările structurale interesează în grade variate toate componentele parenchimului renal.

Grăsimea perirenală este aderentă de capsula fibroasă, cu septuri fibroase în grosimea țesutului adipos, care fac detașarea dificilă. În grosimea septurilor se găsesc numeroase capilare și arteriole dilatate, pline cu hematii, dînd un aspect pseudoangiomatos. Capsula adipoasă și fibroasă este străbătută de o bogată rețea microvasculară, care realizează numeroase circuite colaterale și anastomotice cu vasele interlobulare din stratul cortical (fig. 15.2, *a*).

Capsula renală este îngroșată, mai accentuat în varietatea boselată, fiind constituită din benzi groase de țesut fibrocolagen, cu un aranjament lamelar și dispuse paralel cu suprafața corticalei (scleroză stratificată), (fig. 15.2, *b*). În rinichiul atrofic fin granular, din grosimea capsulei se formează expansiuni fibroconjunctive în grosimea stratului cortical superficial.

Cortexul renal prezintă o atrofie marcată, incluzînd un mare număr de glomeruli hialinizați, cu realizarea unor zone întinse de „parenchim mut funcțional". Glomerulii din stratul superficial extern prezintă o hialinizare extremă, fiind transformați în globi hialini, care se colorează PAS-pozitiv și în grosimea cărora se mai recunosc doar resturi de nuclei. Globii hialini glomerulari au o dispoziție liniară subcapsulară sau triunghiulară, cu vîrful în grosimea stratului cortical profund și dau impresia de fuzionare datorită atrofiei și sclerozei interstițiale. Printre glo-

Scanned with OKEN Scanner

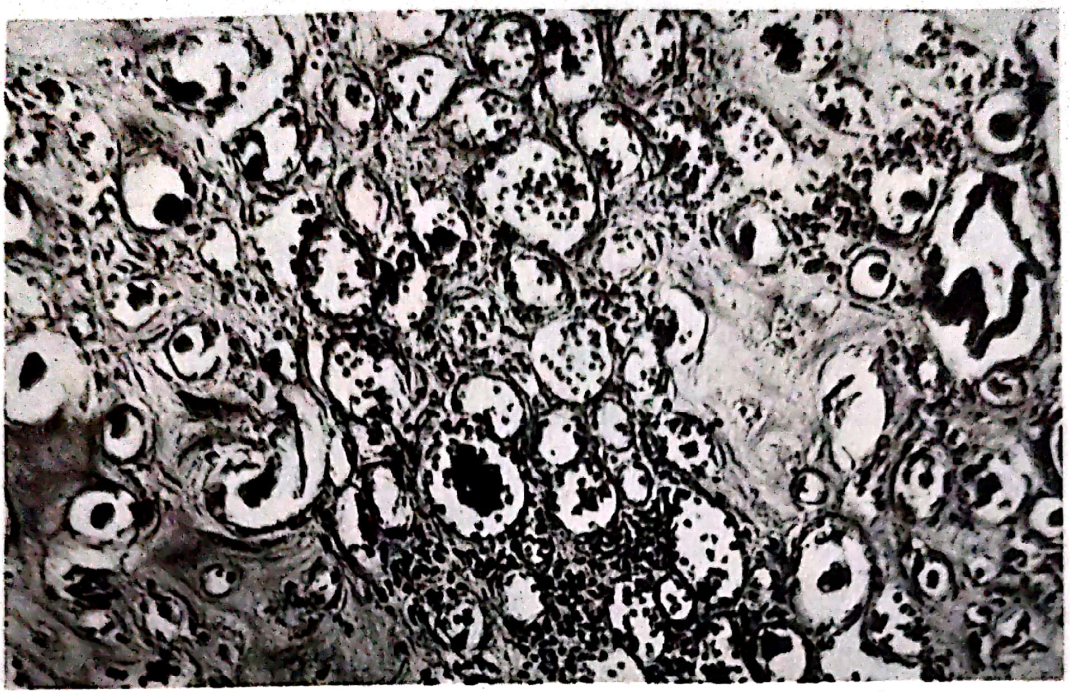


Fig. 15.2, *a*. Bogată rețea microvasculară interanastomotică în stratul cortical superficial.

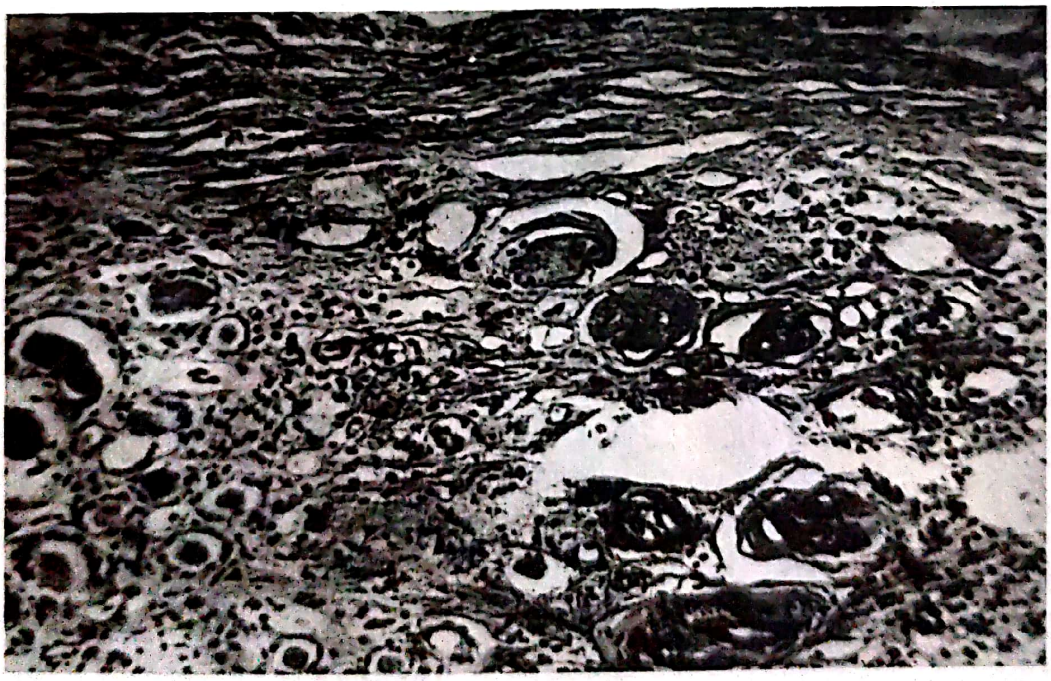


Fig. 15.2, *b*. Capsula îngroșată cu aspect lamelar fibrocolagen (scleroză stratificată).

Scanned with OKEN Scanner

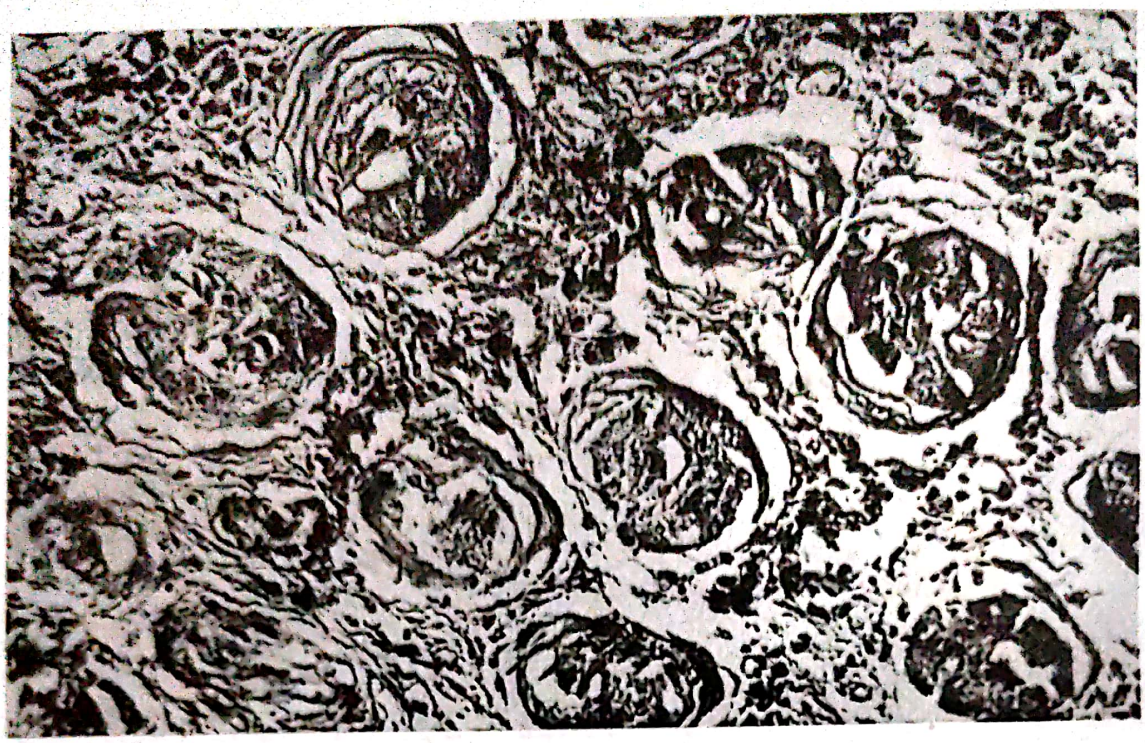


Fig. 15.3, *a*. Hialinizări acelulare ale glomerulilor cu formarea de globi hialini în stratul cortical superficial.

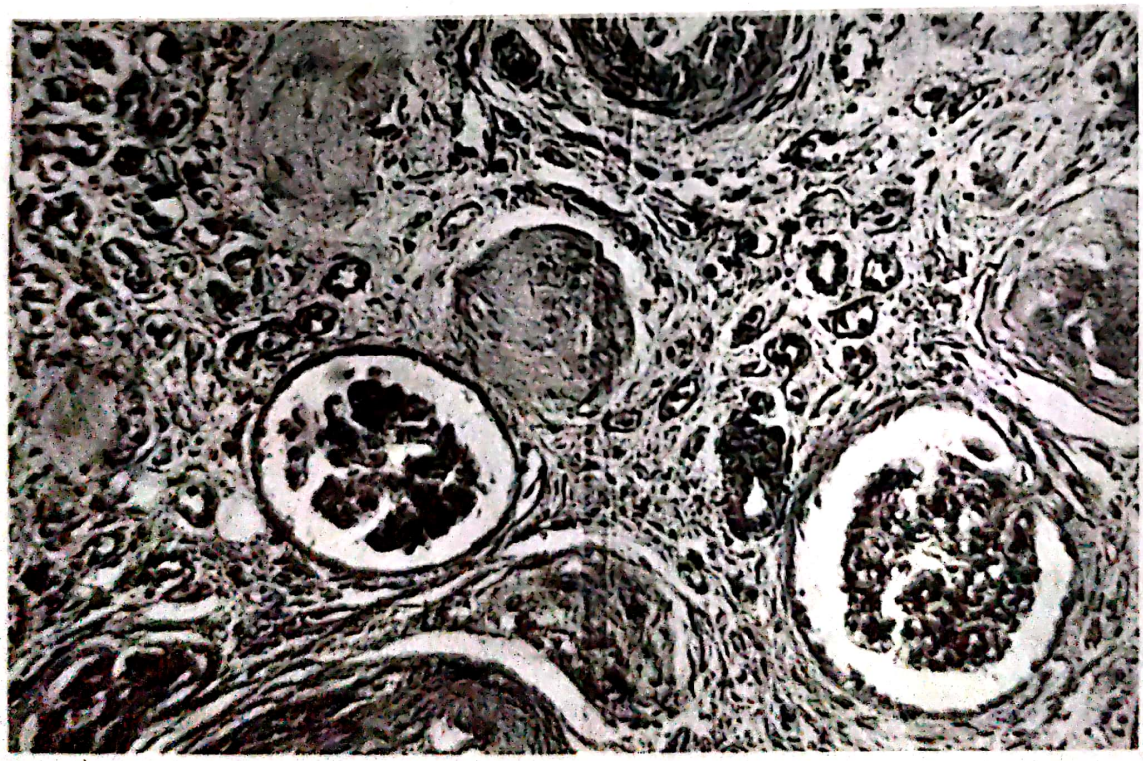


Fig. 15.3, *b*. Persistența unor glomeruli hipertrofiați, unii cu hipercelularitate mezangială.

Scanned with OKEN Scanner

Fig. 15.3, c. Glomeruli hipertrofiați în stratul cortical profund cu discretă celularitate mezangială. Col. PAS.

merulii hialinizați mai persistă unii glomeruli cu hialinizări segmentare ale ghemului capilar glomerular (fig. 15.3, *a*). Glomerulii din stratul cortical profund prezintă o gamă largă de leziuni de la glomeruli normali sau hipertrofiați (fig. 15.3, *b, c*) pînă la glomeruli complet hialinizați, alterările fiind caracterizate prin : proliferarea celulelor mezangiale și îngroșarea mezangiului, îngroșarea membranelor bazale capilare și hipercelularitate centrolobulară cu accentuarea desenului lobular. Unii glomeruli prezintă retracție și colaps al ghemului capilar cu lărgire marcată a spațiului de filtrare (glomerulită retractilă). Spațiul de filtrare conține un material omogen, eozinofil, PAS-pozitiv (fig. 15.4). Foița parietală a capsulei glomerulare este îngroșată, fiind înconjurată de benzi groase de țesut fibros cu o dispoziție lamelară.

În IF s-au evidențiat depozite granulare de IgG și IgA de-a lungul MB capilare (fig. 15.5). Polimorfismul leziunilor glomerulare sugerează afectarea focală și segmentară a glomerulilor, posibil în pusee, prin acțiunea progresivă a unor factori etiologici necunoscuți cu o patogenitate scăzută. Hipertrofia glomerulilor și tubilor indică un proces de adaptare și compensare funcțională progresivă similar cu cel din ciroza hepatică.

Sistemul tubular. Diferitele segmente ale sistemului tubular prezintă o marcată dezorganizare structurală, determinată de modificările glomerulo-interstițiale. Leziunile sînt caracteristice prin atrofii severe (fig. 15.6), hipertrofii compensatorii, focare multiple de degenerescență și necroză alternînd cu zone de regenerare a epiteliului tubular și îngroșări marcate ale membranelor bazale tubulare (fig. 16.7). Dilatații pseudo-

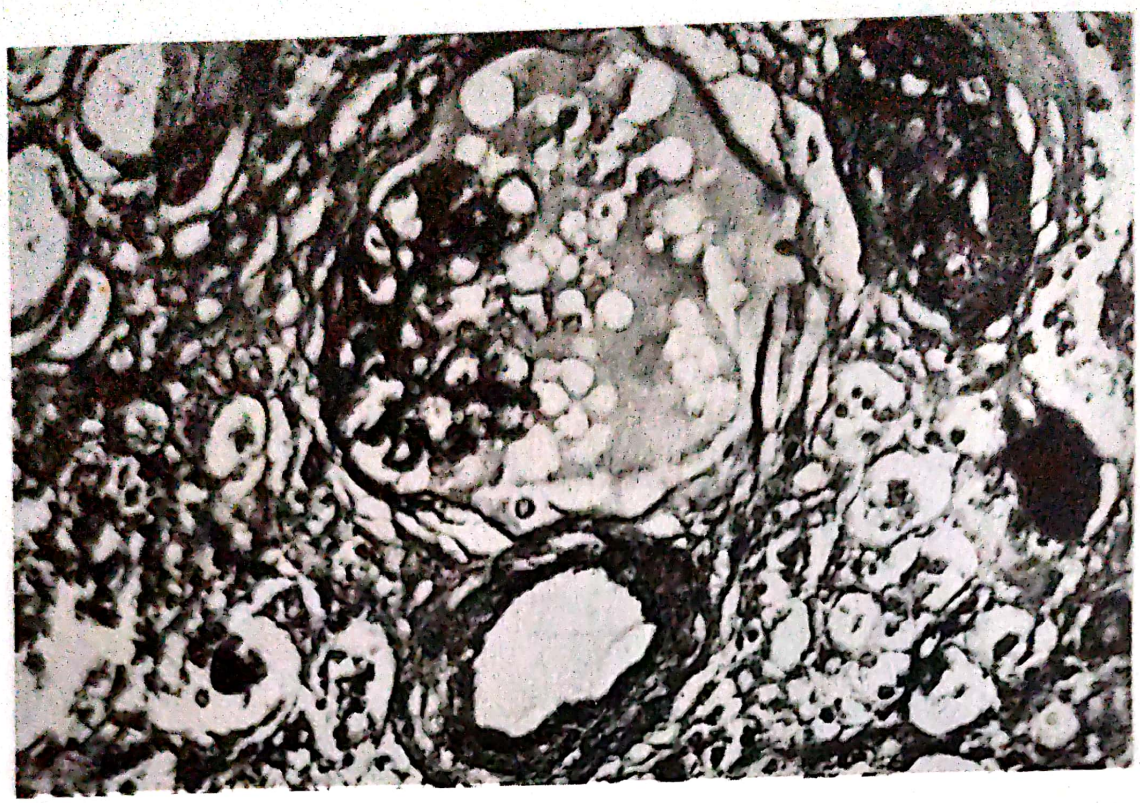


Fig. 15.4. Glomerulită retractilă cu colapsul ghemului capilar; în spațiul de filtrare lărgit material omogen, PAS — pozitiv.

Fig. 15.5. Depozite granulare de IgG și IgA de-a lungul capilarelor glomerulare. Imunofluorescență.

Scanned with OKEN Scanner

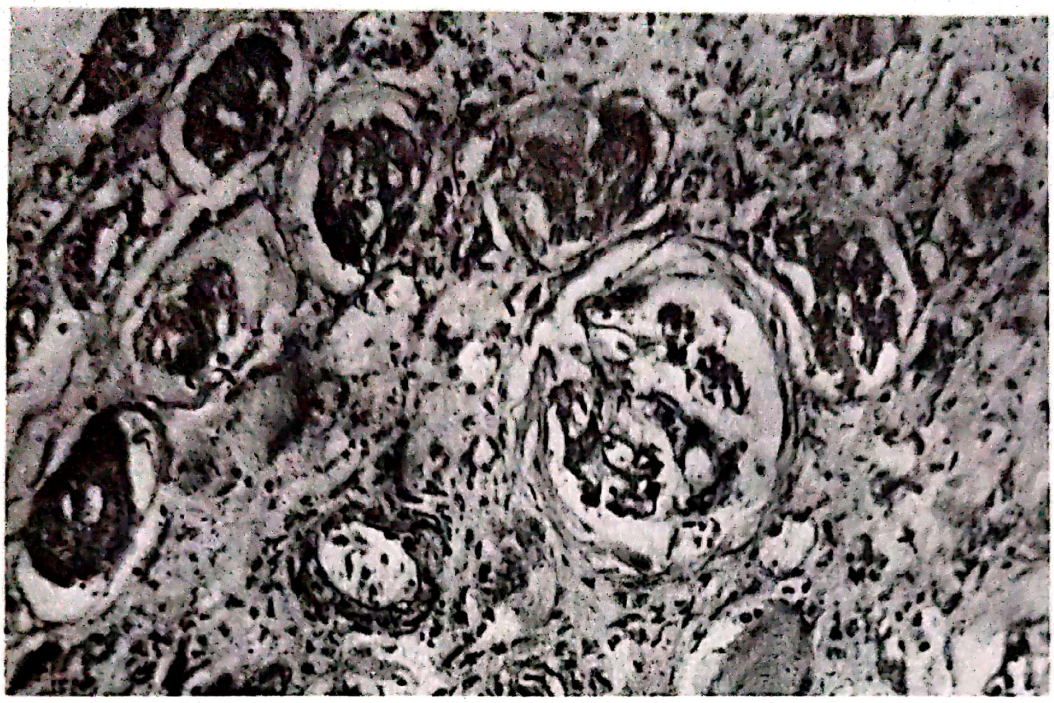


Fig. 15.6. Atrofia tubilor renali în stratul cortical extern, hialinizări extreme ale glomerulilor care apar izolați sau confluenți.

chistice ale tubilor se întîlnesc în mod frecvent în zonele cu scleroză interstițială mai discretă. Detritusuri amorfe, descuamări epiteliale, cilindrii hialini și cristale de oxalat de calciu se găsesc constant în lumenul tubilor. Tubii contorți sînt atrofiați sau complet dispăruți în zonele cu glomeruli hialinizați. Segmentul Henle conține în majoritatea cazurilor cilindrii hialini, dînd un aspect pseudotiroidian asemănător cu cel din pielonefrita cronică. Epiteliul prezintă alteori diverse descuamări, aplatizări, regenerări regulate sau neregulate. Tubii colectori sînt sediul unor leziuni întinse degenerativ-necrotice, cu descuamări în lumen și pe alocuri fiind conturați doar de membrana bazală tubulară (fig. 15.8). Spre vîrful piramidelor, scleroza interstițială comprimă tubii colectori prin manșoane fibroase peritubulare, alternînd cu segmente dilatate pseudochistic cu un epiteliu

Fig. 15.7. Îngroșări marcate ale membranelor bazale tubulare. Col. PAS.

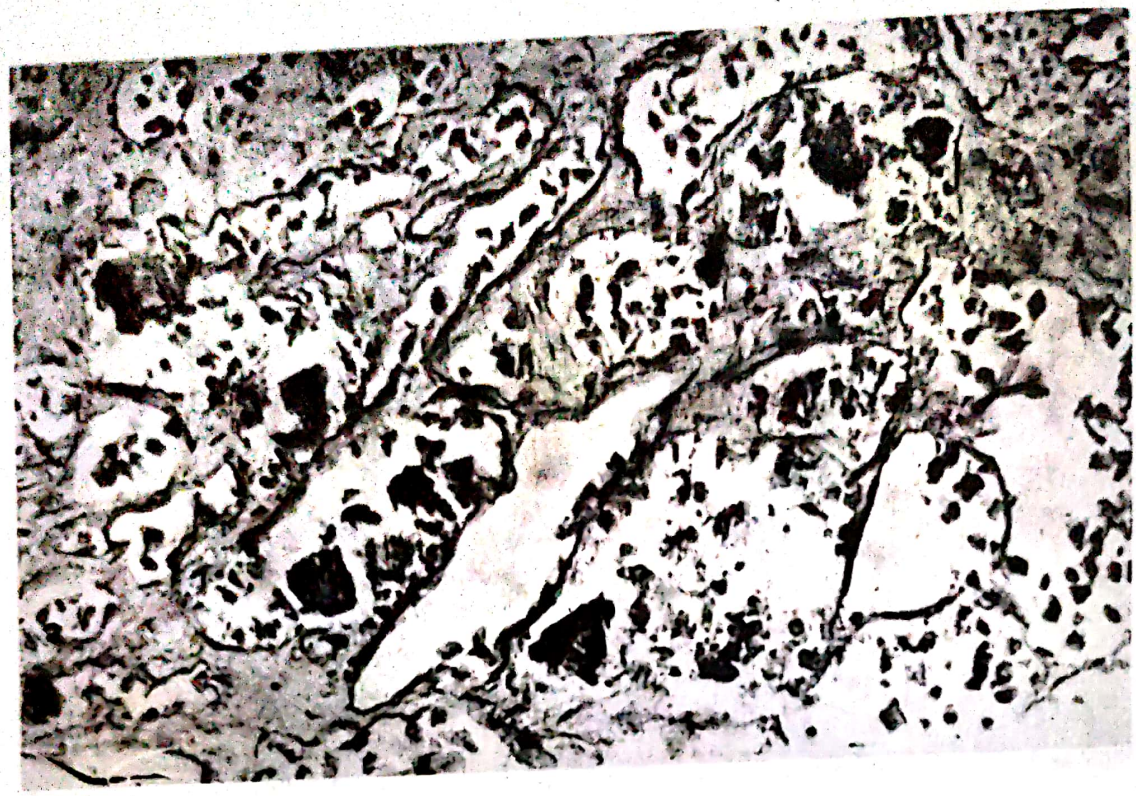


Fig. 15.8. Necroze ale epiteliului tubilor colectori.

turtit endoteliform. Impregnarea argentică și coloraţia PAS indică o îngroșare accentuată a membranelor bazale. În epiteliul tubilor se evidenţiază incluzii lipidice în porţiunea bazală. În lumenul tubilor se găsesc microliți de oxalat de calciu cu formă sferică sau ovulară, incluși de obicei într-un material necrotic descuamat. La nivelul papilelor renale se remarcă o scleroză papilară accentuată, cu îngustarea și dezorganizarea lor. În unele cazuri, papilele sînt sediul unei inflamaţii cronice sclerogene (papilita cronică sclerogenă). Bazinetul poate prezenta un aspect normal, iar în unele cazuri este sediul unor reacţii inflamatorii sau a unor papiloame benigne sau maligne.

Ţesutul vasculo-interstiţial. Interstiţiul este sediul unei scleroze difuze mai accentuate în stratul cortical superficial și la nivelul piramidelor Malpighi. În cortexul superficial, ţesutul de fibroză înglobează tubi contorţi și glomeruli. În cortexul profund, procesul de fibroză este mai puţin accentuat, avînd un caracter multifocal și constituind inele fibroase dispuse în jurul nefronilor restanţi. La nivelul glomerulilor apar aspecte de densificare lamelară concentrică în jurul capsulei, fără extindere în spaţiul de filtrare. Interstiţiul este populat cu infiltrate limfocitare de intensităţi variabile, cu un caracter difuz sau micronodular, situate în grosimea corticalei cît și a medularei (fig. 15.9). Intensitatea infiltratului limfocitar diferă de la caz la caz. În formele netedă și boselată, infiltratul limfocitar este discret, cu o localizare mai ales în stratul cortical profund și la nivelul joncţiunii cortico-medulare. În rinichiul granular, infiltratul este bine reprezentat, avînd un caracter difuz și fiind prezent în toată grosimea parenchimului renal. Vasele intra-

Scanned with OKEN Scanner

Fig. 15.9. Fibroză difuză interstițială înglobînd glomeruli afuncționali ; infiltrat limfocitar de intensificări variabile.

renale prezintă modificări de diferite intensități, cu lumenul mai mult sau mai puțin permeabil. În majoritatea cazurilor, arterele interlobulare au un aspect spiralat datorat fibrozei interstițiale retractile perivasculare și atrofiei parenchimului renal. Intima arterelor prezintă îngroșări hialine cu reducerea parțială a lumenului. Membrana elastică internă este îngroșată, cu traiect neregulat. Artera renală arată diferențe evidente de calibru față de normal. Astfel, diametrul extern al arterei este de 4—4,5 mm față de 7,5 mm cît este normal, iar diametrul interior este de 3—3,5 mm față de 6—6,4 mm cît este normal. Se remarcă disocieri ale tunicii musculare prin fibre conjunctive, cu îngroșarea și fragmentarea membranei elastice interne.

Aspecte ultrastructurale. Modificările ultrastructurale au fost descrise pe materialul de biopunctură renală recoltat de la bolnavii de NEB într-un stadiu mai puțin avansat, în care atrofia parenchimului renal este mai puțin severă. Leziunile apar cantonate îndeosebi la nivelul structurilor glomerulare și tubulare.

Glomerulii. Celulele endoteliale sînt tumefiate, unele prezentînd nuclei activi, iar altele nuclei degenerați. Lumenul capilarelor este în parte sau în totalitate obliterat. MB capilară este îngroșată, neregulată, cu dispariția aspectului trilamelar, prezentînd pe versantul extern dinspre mezangiu îngroșări marcate de aspect protuberanțial (fig. 15.11, *a, b*). Celulele podocitare includ frecvente picături lipidice intracitoplasmatice cu tumefierea și liza cristelor mitocondriale. În unele cazuri se semnalează granule de secreție delimitate de un reticul endoplasmatic (fig. 15.11).

Scanned with OKEN Scanner

Fig. 15.10, *a*. Îngroşări marcate protuberanţiale ale MB glomerulare. Fuziunea proceselor podocitare. ME×30 000.

Scanned with OKEN Scanner

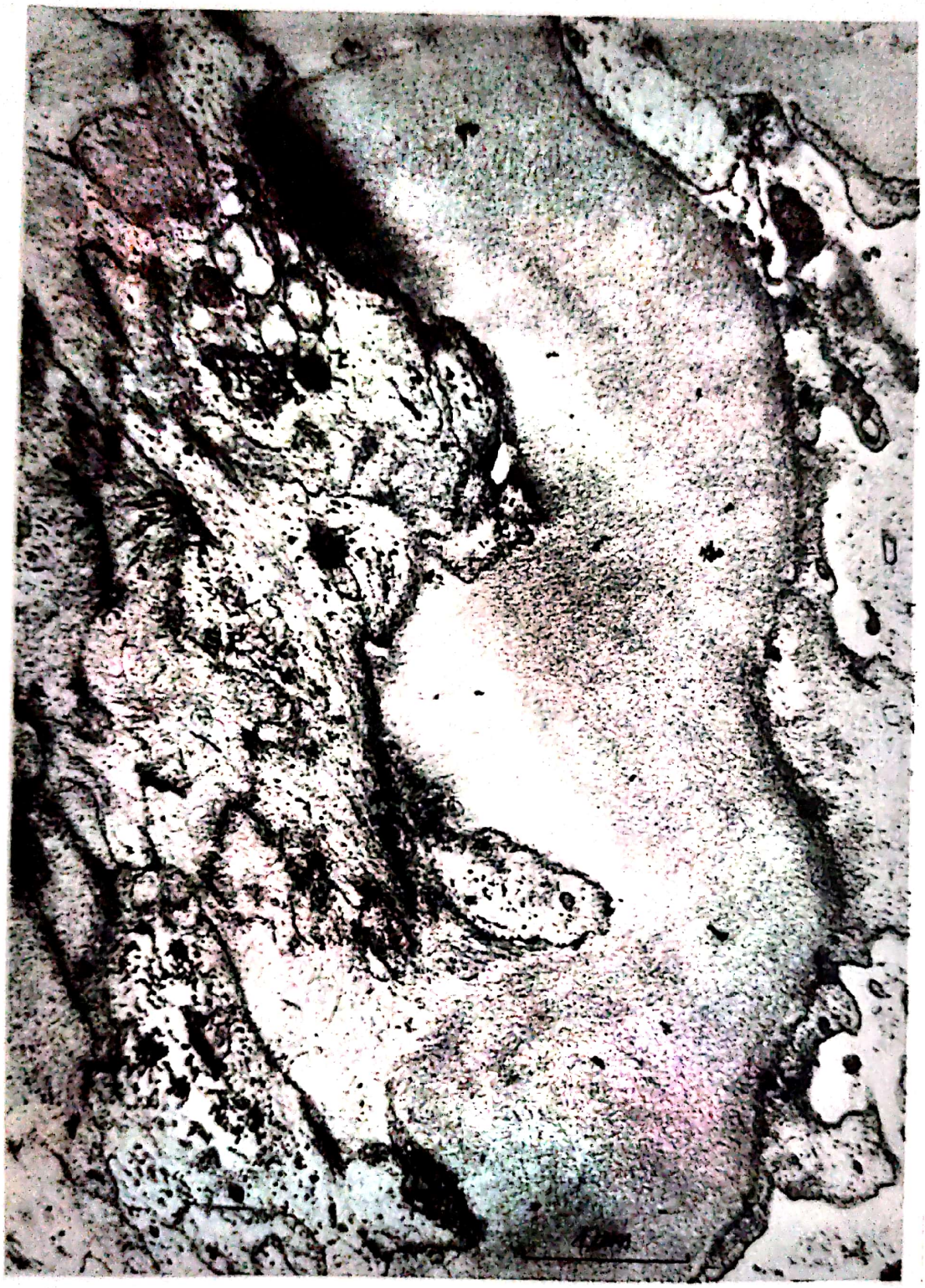


Fig. 15.10, b. Îngroşări neregulate ale MB glomerulare cu fibrile de colagen în spaţiul podocitar (SP) ME×22 000.

Scanned with OKEN Scanner

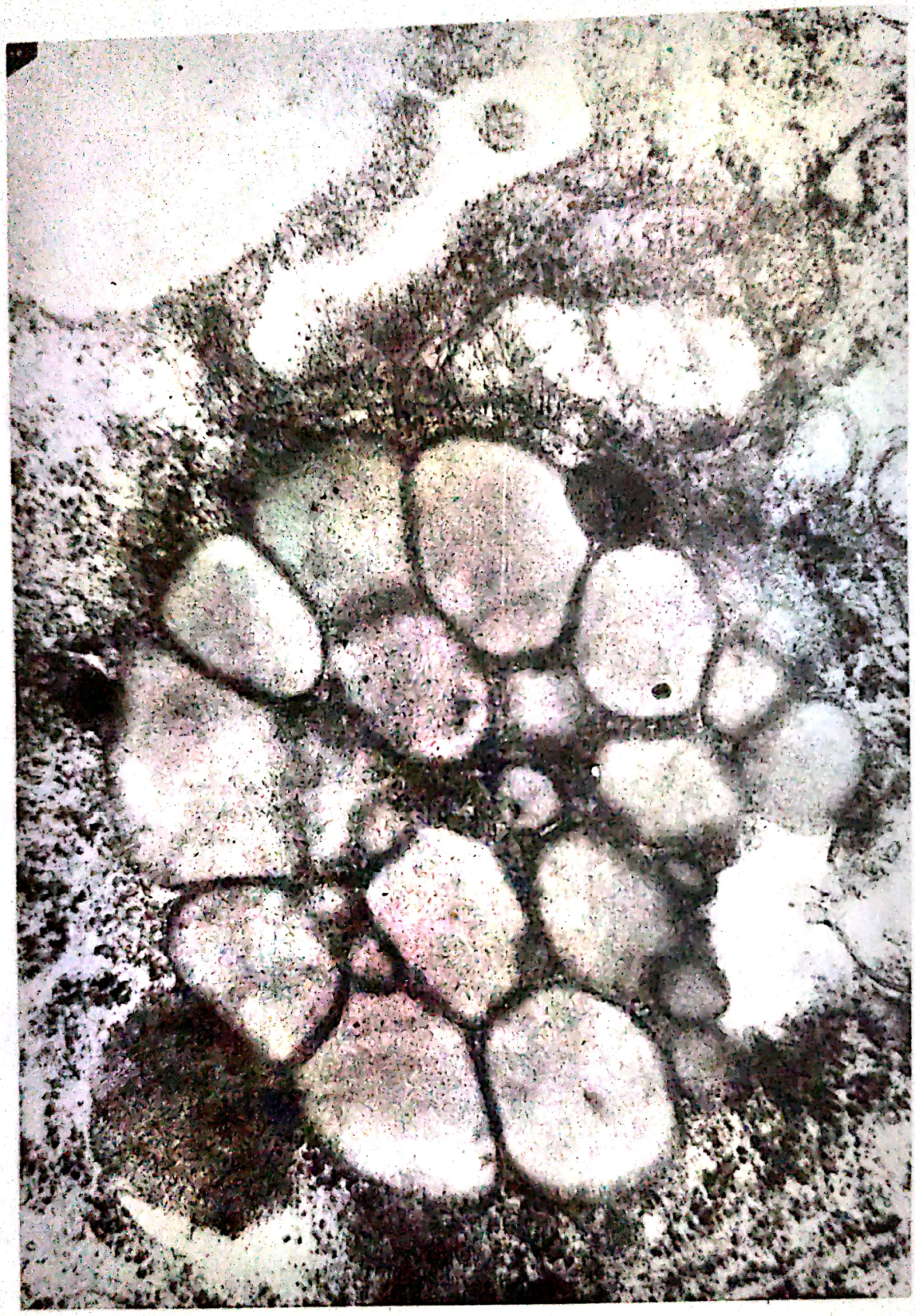


Fig. 15.11. Podocite cu granule de secreție intracitoplasmatice, ME×60 000.

Scanned with OKEN Scanner

Procesele podocitare sînt sediul unor fuziuni parcelare sau extinse de-a lungul versantului intern al MB. În unele cazuri apar condensări citoplasmatice osmiofile cu un pronunțat aspect fibrilar.

Tubii. Un aspect caracteristic întîlnit în majoritatea cazurilor de NEB îl constituie prezența de corpi electrondenși în citoplasma nefrocitelor. Deși natura acestor corpi este considerată ca fiind necunoscută, par să reprezinte un produs de sinteză al lipidelor nesaturate la nivelul mitocondriilor, care prin acumulare excesivă și progresivă determină degenerarea acestora și transformarea lor în corpi electrondenși astructurați (fig. 15.12). Alte modificări necaracteristice includ dilatarea labirintului bazal al nefrocitelor, tumefierea și degenerescența granulară a unor mitocondrii, cu granule de calciu în matricea mitocondrială. În unele cazuri, L. Georgescu și colab. au pus în evidență în citoplasma nefrocitelor particule de tip „virus-like" electrondense, rotunde, de aproximativ 70 milimicroni în diametru, delimitate de un halou clar și situate printre organitele citoplasmatice. MB tubulară este mult îngroșată, cu un aspect neregulat, ondulat (fig. 15.13, *a, b*).

Datorită retracției membranei bazale se produce detașarea nefrocitelor, cu formarea unor spații largi subepiteliale. Deformările MB tubulare sînt urmarea fibrozei interstițiale retractile.

Interstițiul este sediul unei marcate neogeneze de colagen. Fibrele de colagen sînt dispuse neregulat în buchete sau fascicule, disociate de edem. Populația celulară este constituită din fibrociți și infiltrate limfo-plasmocitare și mastocitare (fig. 15.14).

EVOLUȚIA ȘI PROGNOSTICUL

Durata generală a evoluției NEB este greu de precizat, deoarece în majoritatea cazurilor nu se cunoaște data debutului real al bolii. Din momentul descoperirii afecțiunii, evoluția este în general lent progresivă, timp de 5—6 ani în medie, în timp ce după instalarea stadiului de IR evoluția este variabilă. Astfel, se apreciază că după instalarea IR, durata de supraviețuire este în medie de 2—3 ani cu rare excepții pînă la 6—7 ani. Odată instalat stadiul uremic, 65% din bolnavi decedează în decurs de 1 an.

Exitusul se produce inexorabil în comă uremică sau prin diverse complicații grave caracteristice acestui stadiu.

DIAGNOSTICUL POZITIV

Poate fi stabilit numai prin corelarea datelor epidemiologice, tabloului clinico-biologic și morfopatologic. Biopsia renală este însă în practică dificil de realizat din cauza atrofiei și sclerozei renale marcate. Criteriile pe care se sprijină diagnosticul pozitiv sînt reprezentate de :

a) relația strînsă cu anumite zone geografice recunoscute ca focare endemice ;

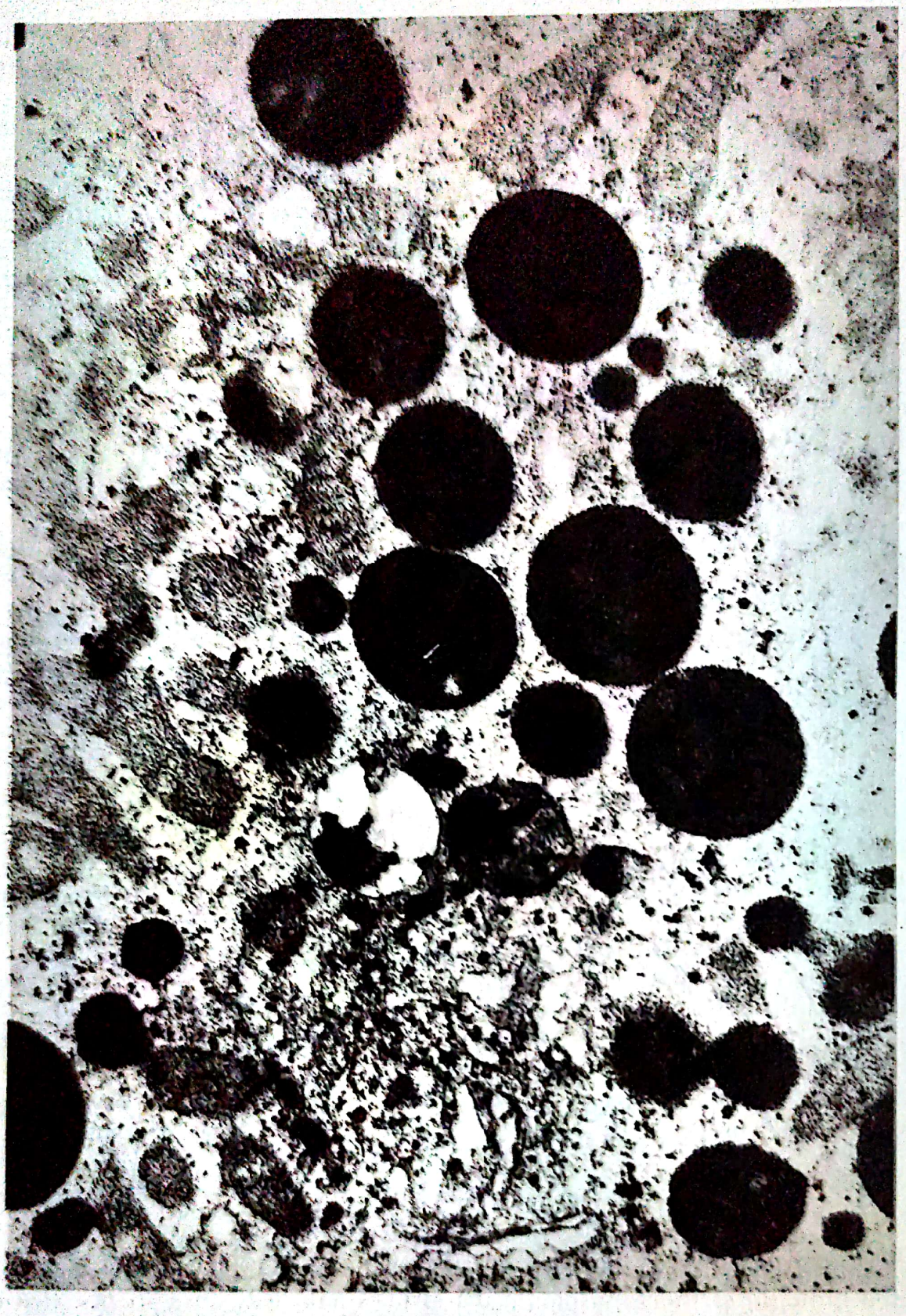


Fig. 15.12. Incluziuni hialine în citoplasma nefrocitelor tubului contorl proximal, ME×22 000.

Scanned with OKEN Scanner

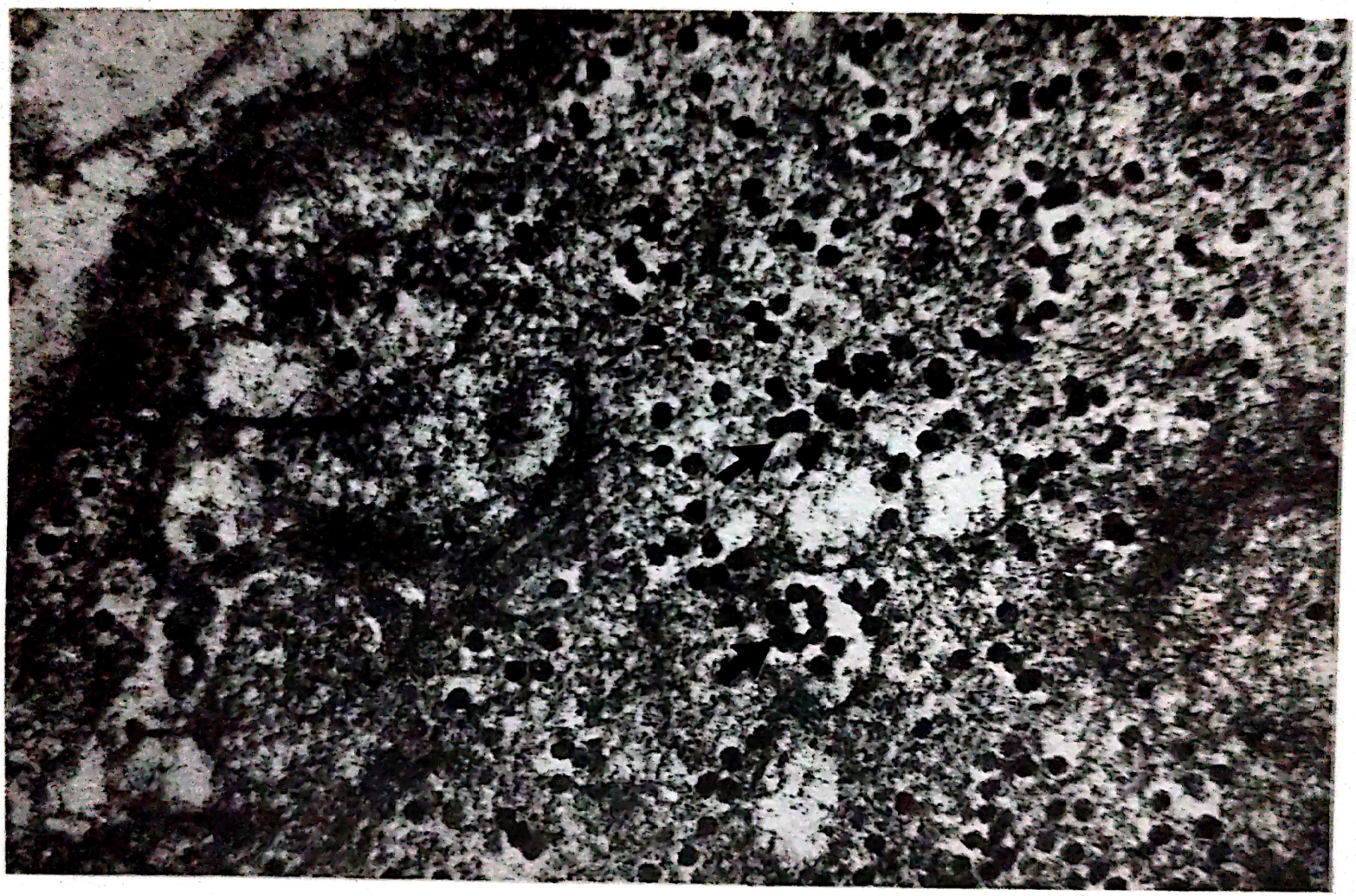


Fig. 15.13. *a.* Particule electron-dense răspîndite în citoplasma nefrocitelor tubului contort proximal (virus-like), ME×62 000.

Fig. 15.13, *b*. Particule electron-dense răspîndite în citoplasma nefrocitelor, unele cu tendință de eliminare prin polul apical, ME×60 000.

Scanned with OKEN Scanner

Fig. 15.14. Fibroză interstițială dispusă în fascicule sau buchete, incluzînd celule conjunctive.

Scanned with OKEN Scanner

b) caracterul familial și apariția la vîrstă medie, în special la femei ;

c) evoluția clinico-biologică de tipul unei nefropatii cronice aparent primitive, cu debut insidios, tablou clinic sărac în simptome, lipsa în mod obișnuit a edemelor, SN și HTA precum și cu evoluție inexorabilă spre IRC terminală ;

d) în stadiul inițial diagnosticul se poate sprijini pe prezența unei proteinurii asimptomatice de tip tubular și eventual a unor anomalii enzimatice (creșterea lizozimului și guanazei în urină), precum și a unor anomalii cromozomiale.

Morfopatologic, afectarea bilaterală cu micșorarea marcată, simetrică a rinichilor fără anomalii pielo-caliceale, prezentînd tabloul histologic descris.

DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL

Trebuie făcut în primul rînd cu *NG cronice primitive* de care NEB se deosebește prin proteinuria redusă cu caracter predominant tubular sau mixt, hematuria absentă sau de slabă intensitate, absența de regulă a edemelor, lipsa SN în tot cursul evoluției și raritatea HTA sau apariția ei numai în stadiul avansat de IR. O altă particularitate care diferențiază NEB de NGC este predominarea deficitului funcțional tubular, care poate fi evidențiat înaintea scăderii FG.

Diagnosticul diferențial este mai dificil de realizat cu *nefropatiile interstițiale cronice,* care sînt de asemenea caracterizate prin proteinurie puțin abundentă, leucociturie moderată sau absentă și predominarea deficitului funcției de concentrație. Dintre nefropatiile interstițiale, cea mai frecventă în practică este *pielonefrita cronică,* care în general poate fi mai ușor diferențiată de NEB. În PNC afectarea renală este de obicei inegală, ceea ce poate fi evidențiat radiologic, în timp ce în NEB afectarea este bilaterală și simetrică. De asemenea, prin faptul că în NEB lipsesc modificările pielocaliceale, iar semnele de infecție urinară sînt inconstante. Din punct de vedere morfologic există în ambele cazuri o scleroză interstițială, dar aceasta este difuză și acelulară în NEB, în timp ce în PNC leziunile sînt inegal repartizate, în focare.

ETIOLOGIA

Nu este precizată. Numeroase cercetări nu au putut aduce argumente convingătoare. Principalele *ipoteze etiologice* sînt :

1) *ipoteza infecțioasă:* au fost incriminate diverse *bacterii* (streptococul, enterobacteriacee, leptospire etc.) ; ipoteza nu este susținută însă de datele clinice, bacteriologice și serologice ; natura *virotică* a fost pusă în discuție mai ales în legătură cu eventualitatea unor infecții virale cu caracter persistent, ceea ce ar explica în parte caracterul familial al bolii, răspîndirea pe zone geografice limitate și prezența de particule „virus-like" în ME ; natura *micotică* posibilă a fost infirmată.

Scanned with OKEN Scanner

2) ipoteza *toxică:* posibilitatea unei intoxicații lente prin agenți toxici (plumb, siliciu, crom etc.), prezenți în sol, apă și/sau alimente a fost luată în considerare de numeroși autori, efectuîndu-se investigații asupra conținutului în microelemente atît în mediul înconjurător cît și în țesutul renal al bolnavilor cu NEB, fără să se aducă însă argumente în acest sens ;

3) ipoteza rolului *radiațiilor ionizante* și a *microelementelor radioactive* a fost susținută pe baza asemănării dintre leziunile renale ale NEB și acelea ale nefritei cronice de iradiere. Determinările efectuate în zonele endemice nu au evidențiat însă o concentrație crescută de material radioactiv în atmosferă, aer, sol, apă sau vegetație. Pe de altă parte, boala nu apare în zonele de exploatare a minereurilor radioactive ;

4) ipoteza *genetică:* apariția frecventă a NEB în anumite familii și în zone geografice de întindere limitată a sugerat ipoteza existenței unui factor genetic. Evidențierea unor anomalii cromozomiale la un procent crescut din bolnavii cu NEB, ca și la persoane sănătoase din zona endemică sugerează posibilitatea intervenției unor factori mutageni posibili, care nu pot fi încă evaluați (iradiații ionizante, substanțe toxice, infecții cronice latente, factori eredo-familiali).

TRATAMENTUL

În stadiul actual al cunoștințelor asupra NEB nu se poate aplica un tratament etiologic, nefiind precizată cauza principală a bolii. Au fost recomandate o serie de măsuri preventive de protecție vizînd în special creșterea standardului sanitar general al populației din zona endemică, în speranța diminuării sau suprimării rolului unor agenți nocivi ipotetici, legați de mediul ambiant.

În stadiul manifest și avansat tratamentul rămîne doar simptomatic, adresîndu-se anemiei și insuficienței renale, prin aplicarea tratamentului conservator.

În stadiul terminal se poate aplica dializa cronică programată și/sau transplantarea renală.

Scanned with OKEN Scanner

BIBLIOGRAFIA

1. Abramonsky, C. R., Mc. Coy, R. C., *Immunofluorescent localization of immunoglobulins in the hemolytic uremic syndrome*, Amer. J. Path., 1974, **74**, 12.
2. Adam, C. H., Morel-Maroger, L., Richet, G., *Cryoglobulins in glomerulonephritis not related to systemic disease*, Kidney Int., 1973, **3**, 334.
3. Addis, Th., *Glomerular nephritis: diagnosis and treatment*, Mac Millan Company, New York, 1950.
5. Agnello, V., Koffler, D., Kunkel, H. G., *Immune complex system in the nephritis of systemic lupus erythematosus*, Kidney Int., 1973, **9**, 1021.
5. Ainsworth, S. K., Brackett, N. C., Henningbar, G. R., Givens, L. N., *Glomerulonephritis with deposition of Australia antigen antibody complexes in the glomerular basement membrane*, Lab. Invest., 1974, **30**, 369.
6. Alper, C. A., Rosen, F., Wasten, L., *Studies of the in vivo behavior of human C_3 in normal subjects and patients*, J. clin. Invest., 1967, **46**, 2021.
7. Alport, A. C., *Hereditary familial congenital haemorrhagic nephritis*, Brit. med. J., 1927, **1**, 504.
8. Alexander, F., Atkins, E. L., *Familial renal amyloidosis*, Am. J. Med., 1975, **59**, 121.
9. Andreco, O. T., Shoenenfeld, P. Y., *Tuberculosis in patients with end stage renal disease*, Am. J. Med. 1980, **68**, 59.
10. Antoine, B., Faye, C., *The clinical course associated with dense deposits in the kidney basement membranes*, Kidney Int., 1972, **1**, 120.
11. Anjo, A., Couturier, E., *Mesangial changes of the renal glomerulus in long-term diabetic rats*, Path. europ., 1975, **10**, 21.
12. Appel, G. B., Williams, G. S., Meltzer, J. I., Pirani, C. L., *Renal vein thrombosis, nephrotic syndrome and systemic lupus erythematosus*, Kidney Int., 1978, **3**, 440.
13. Arcan, P., Trandafirescu, V., Romoşan, I., Hell, I., Hengelmann, E., *Some immunological aspects in patients with systemic lupus erythematosus* (SLE), Tim. Med., 1980, **1**, 42.
14. Arieff, I., Pinggere, F., Wulf, A., *Rapidly progressive glomerulonephritis treated with anticoagulants*, Arch. Int. Med., 1972, **129**, 77.
15. Arneil, G. C., *The nephrotic syndrome*, Ped. Clin. N. Amer., 1971, **5**, 122.
16. Arneil, G. C., Mac Donald, A. M., Murphy, A. W., Sweet, E. M., *Renal venous thrombosis*, Clin. Nephrology, 1973, **1**, 119.
17. Asamer, H., *Das Schönlein-Henoch Syndrom beim Erwachsenen*, Dtsch. med. Wschr., 1974, **99**, 1658.
18. Asamer, H., Weiser, G., Stühlinger, W., Dittrich, P., *Klinische Immunologie des Goodpasture Syndroms*, Dtsch. Med. Weschr., 1975, **100**, 513.
19. Azar, H. A., *Pathology of multiple myeloma and related growth*. In: *Multiple Myeloma*, Azar H. A., Potter M. (eds.), New York and London, Harper and Row, 1973, 112.
20. Azar, S., Johnson, M. A., Hertel, B., Tobian, L., *Single nephron pressures, flows and resistences in hypertensive kidneys with nephrosclerosis*, Kidney Int., 1977, **12**, 28.

Scanned with OKEN Scanner

20 a. Bach, J. F., *Immunology*. Wiley & Sons, N.Y., 1978.
21. Baldwin, D. S., *Chronic glomerulonephritis: Nonimmunologic mechanism of progressive glomerular damage*, Kidney Int., 1982, **21**, 1, 109.
22. Bailey, R. R., Simpson, I. J., Lynn, K. L., Neale, T. J., Doal, P. B., Mc Given, A. R., *Goodpasture's syndrome with normal renal function*, Clin. Nephrology, 1981, **15**, 4, 211.
23. Băcanu, G., Anghelescu, Lucia, Şerban, V., *Medicaţia metabolică*, Ed. medicală, Bucureşti, 1980, 40.
24. Balelov, T. J., Brun, C., Halberg, P., Birger Jensen, K., Jorgensen, F., Jorgensen, E. H., Larsen, M., Larsen, S., Larenzen, J. C., Thomson, A., *Cytostatic treatment of glomerular diseases*, Acta. Med. Scand., 1976, **200**, 31.
25. Bauer, J. H., Brooks, C. S., *The long term effect of Propranolol on renal function*, Am. J. Med., 1979, **66**, 405.
26. Baldwin, D. S., *Poststreptococcal glomerulonephritis. A progressive disease ?*, Am. J. Med., 1977, **62**, 1.
27. Baldwin, D. S., Glück, M. C., Schacht, R. G., *The long term course of poststreptococcal glomerulonephritis*, Am. J. Med., 1974, **80**, 342.
28. Baldwin, D. S., Lowenstein, J., Rotfield, N. F., Gallo, G., Mc. Cluskey, R. T., *The clinical course of the proliferative and membranous forms of lupus nephritis*, Ann. Intern. Med., 1970, **73**, 929.
29. Bariéty, J., Druet, P. H., Balafrej, L., *Immunopathologie des glomérulopathies*, Rev. Prat., Paris, 1971, **21**, 3, 307.
30. Bariéty, J., Druet, R. H., Lagrue, G., Samarch, P., Milliez, P., *Les glomérulopathies „extramembraneuses" (GEM). Etude morphologique, en microscopie optique, électronique et en immunofluorescence*, Path. et Biol., 1970, **18**, 5.
31. Balodimos, M. C., *Diabetic Nephropathy*. În : *Joslin's Diabetes Mellitus* (Marble A., White P., Bradely R. F., Kral L. P., eds.) (11th ed), Lea&Febiger, Philadelphia, 1971, 526.
32. Bariéty, J., Antoine, B., *Les glomérulopathies humaines „a dépôt"*, Ann. Biol. clin., 1972, **30**, 481.
33. Bariéty, J., Druet, P. H., Milliez, P., *Immunopathologie des glomérulopathies*. În : *Problèmes Immunologiques en Méd. Interne. Les Maladies Auto-immunes. Les Transplantations*, 30-ème Congrès Franç. de Méd. Int., Marseille, 1973, Ed. Masson et Cie, Paris, 1973.
34. Bayatpour, M., Zbitnew, A., Dempster, J., Miller, K. P., *Role of Coxsackie virus B_4 in the pathogenesis of acute glomerulonephritis*, Can. Med. Assoc. J., 1973, **109**, 373.
35. Baldwin, D. S., Gluck, M. C., Lowenstein, J., Gallo, G. R., *Lupus nephritis. Clinical course as related to morphologic forms and their transitions*, Am. J. Med., 1977, **62**, 12.
36. Barbino de Belgiojoso, G., Tarantino, A., Bazzi, C., Colosanti, G., Guerra, L., Durante, A., *Immunofluorescence patterns in chronic membranoproliferative glomerulonephritis (MPGN)*, Clin. Nephrology, 1976, **6**, 303.
37. Becker, E. L. (ed.), *Structural basis of renal disease*, Hoeber Medical Division, New York, 1968.
38. Bencosme, S. A., Morrin, P. A., *Ultrastructural pathology of the glomerulus*. În : *Ultrastructure of the Kidney*, Dalton A. I., Hageman F. (eds), New York and London, Academic Press, 1967, 143.
39. Becker-Carstens, P. H., Karalakulasingam, R., *Late changes of irreversible post-partum renal failure*, Virchow's Arch. A., 1975, **367**, 171.
40. Belovezhdov, N., Altankova, I., *Immunologic studies in patients with glomerulonephritis*, Clin. Nephrology, 1982, 17, 2, 97.
41. Beregi, E., Varga, I., *Renal biopsy in glomerular diseases*, Akademiai Kiadó, Budapest, 1978, 33.
42. Bennet, A., Wiener, S., *Intrarenal arteriovenous fistula and anevrism. A complication of percutaneous renal biopsy*, Amer. J. Radiol., 1965, **95**, 372.
43. Berger, J., *IgA Glomerular deposits in renal disease*, Transplant Proc., 1969, **1**, 939.

Scanned with OKEN Scanner

68 a. Brenner, B. M., Rector, F. C., *The Kidney*. 2nd ;ed., W. B. Saunders, Philadelphia, 1981.
69. Brzosko, W. J., Krawczynski, K., Nasarewicz, T., Morzycka, M., Nowoslawski, A., *Glomerulonephritis associated with hepatitis B surface antigen immune complexes in children*, Lancet 1974/II, 477.
70. Bulla, M., Seifarth, J., Krüger, G., Götte, R., *Kongenitales nephrotischem Syndrom*, Dtsch. med. Wschr., 1974, 99, 1256.
71. Burke, J. F., Flis, R., Lasker, N., Simenhoff, M., *Malignant lymphoma with „myeloma kidney" and acute renal failure*, Am. J. Med., 1976, 60, 1055.
72. Bucht, H., Bergstrand, A., Nordlander, S., *The technique in renal biopsy*, Scand. J. Urol., Nephrol., 1969, 3, 229.
73. Carwile Le Roy, E., Fleischmann, R. M., *The Management of renal scleroderma*, Am. J. Med., 1978, 64, 974.
74. Cameron, J., *Pathogenesis and treatment of membranous nephropathy*, Kidney Int., 1979, **15**, 88.
75. Cameron, J. S., *Treatment of glomerulonephritis by drugs*, I, Brit. Med. J. 1977, **1**, 1457.
76. Cameron, J. S., *Glomerulonephritis*, Brit. Med. J., 1970, 4, 285.
77. Cameron, J. S., *Bright's disease today : The pathogenesis and treatment of glomerulonephritis*, Brit. Med. J., 1972, 4, 87.
78. Cameron, J. S., Ogg, C. S., *Rapidly progressive glomerulonephritis with extensive crescents*. In : *Glomerulonephritis* Kincaid-Smith P., Mathew T. H., Lovell Becker E., (eds.) John Wiley & Sons, New York, 1973, 735.
78 a. Cameron, J. S., Clark, W. F., *A role for insoluble antibody-antigen complexes in glomerulonephritis*, Clin. Nephrology, 1982, 18, 2, 55.
79. Callard, P., Feldmann, G., Prandi, D., Belair, M. F., Mandel, C., Weiss, Y., Druet, P., Benhamou, J. P., Bariéty, J., *Immune complex type glomerulonephritis in cirrhosis of the liver*, Am. J. Path., 1975, 80, 329.
80. Mc Carron, D., *Clinical use of antihypertensive drugs in renal disease patients*, Dialysis and Transplantation, 1979, 8, **1**, 45.
81. Carrie, B. J., Myers, B. D ,*Proteinuria and functional characteristics of the glomerular barrier in diabetic nephropathy*, Kidney Int., 1980, **5**, 17, 669.
82. Carrie, B. J., Salyer, W. R., Myers, B. D., *Minimal change nephropathy : an electrochemical disorder of the glomerular membrane*, Amer. J. Med., **1981, 70, 2, 262.**
82 a. Churg, J., *Pathology of glomerulonephritis*, Bull N. T., Acad. Med., 1970, **46**, 761.
83. Churg, J., Habib, R., White, R. H. R., *Pathology of nephrotic syndrome in children. A report for the international study of kidney disease in children*, Lancet, 1979, **3**, 1299.
83 a. Chavaz, A., *Individualisation des néphropathies glomérulaires*, Schweiz. Rundschau Med., 1975, 64, 1, 497.
84. Cheigh, J. S., Stenzel, K. H., Susin, M., Rubin, A. L., Riggio, R. P., Withsoll, C. J., *Kidney transplant nephrotic syndrome*, Am. J. Med., 1974, **57**, 730.
84 a. Cheigh, J. S., Stenzel, K. H., Rubin, A. L. — *Manual of Clinical Nephrology* of the Rogosin Kidney Center, Martinus Nijhoff Publ., The Hague/Boston/London, 1981, 90—142.
85. Chaon, B., *Lichmikroskopische Nierenglomerularveränderungen bei Leberzirrhose. Morphometrische Untersuchungen beim Menschen*, Inaug. Dissertation, Basel, 1976.
86. Churg, J., Duffy, J. L., *Classification of glomerulonephritis based on morphology*. In : *Glomerulonephritis*, Kincaid-Smith P., Mathew T. H., Lovell-Becker E. (eds.), New York, John Wiley, and Sons 1973, 4.
87. Clark, W. F., Lindsay, R. M., Vlan, R. A., Cordy, P. E., Linton, A. L., *Chronic plasma exchange therapy in SLE nephritis*, Clin. Nephrology, 1981, **16**, 1, 20.
88. Conté, I. J., Mavrette, M. H., *Étude anatomo-clinique et traitement des glomérulonéphrites du purpura rhumatoïde*, Rev. Méd. Toulouse, 1975, **11**, 739.
89. Cosio, F. G., Penco, T. V., Shapiro, F. L., Kjelstrand, C. M., *Severe renal failure in multiple mieloma*, Clin. Nephrology, 1981, **15**, 4, 211.

Scanned with OKEN Scanner

Redactor : ION ILIN
Tehnoredactor : IOAN I. IANCU

Bun de tipar : 10.01.1983
Apărut 1983
Coli tipar : 20
plus 4 planșe color

Întreprinderea poligrafică „Banat"
Timișoara, Calea Aradului nr. 1
Comanda nr. 154

98

Scanned with OKEN Scanner

Fig. I.1. Glomerulonefrită acută cu proliferare endocapilară și leziuni exsudative.

Fig. I.2. Glomerulonefrită cu leziuni glomerulare minime.

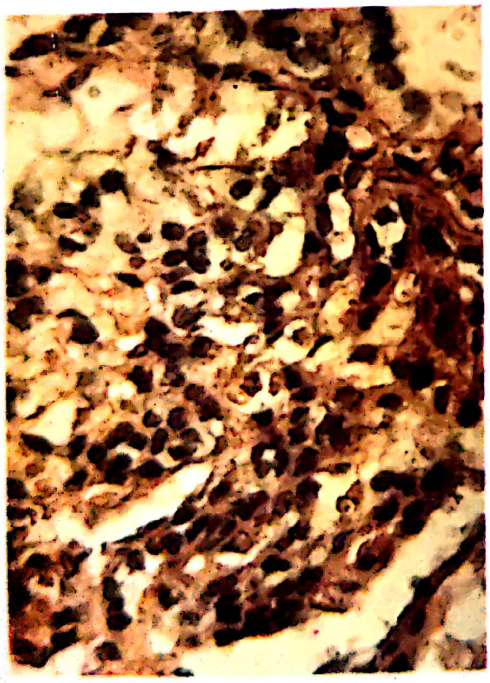


Fig. I.3. Glomerulonefrită proliferativă segmentară cu proliferarea celulelor mezangiale.

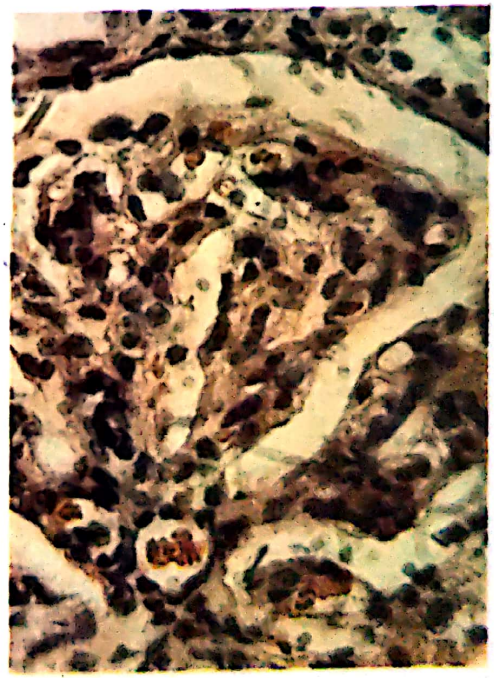


Fig. I.4. Glomerulonefrită cu accentuarea desenului lobular.

Scanned with OKEN Scanner

Fig. II.1. Glomerulonefrită extramembranoasă cu incluziuni hialine la nivelul glomerulului și epiteliul tubilor renali.

Fig. II.2. Glomerulonefrită proliferativă membranoasă cu proliferarea celulelor endocapilare.

Fig. II.3. Glomerulonefrită cu scleroze segmentare.

Fig. II.4. Glomerulonefrită cu semilune epiteliale.

Scanned with OKEN Scanner

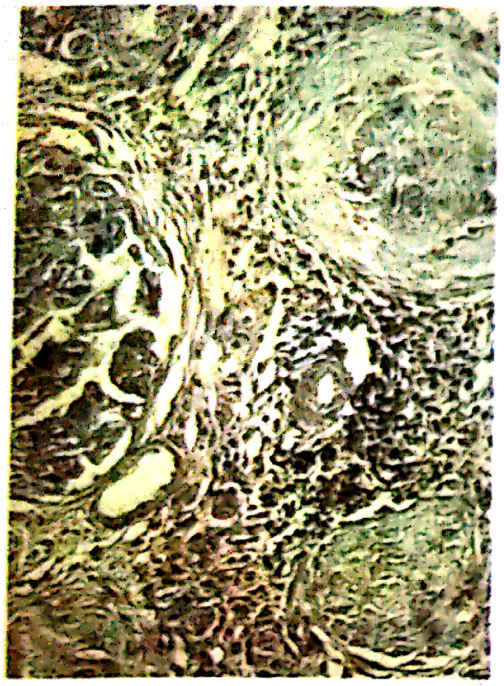


Fig. III.1. Glomerulonefrită cronică stadiu avansat.

Fig. III.2. Amiloidoză renală.

Fig. III.3. Glomeruloscleroză diabetică nodulară.

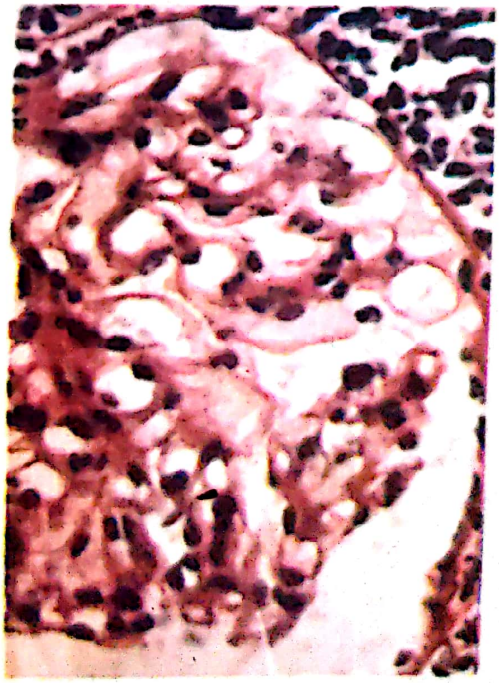


Fig. III.4. Glomeruloscleroză diabetică difuză.

Scanned with OKEN Scanner

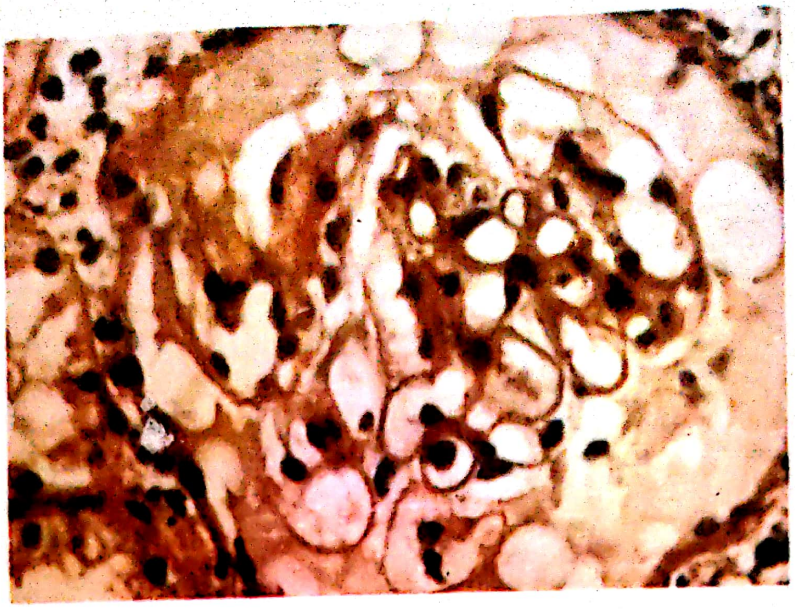


Fig. III.5. Glomeruloscleroză diabetică exsudativă.

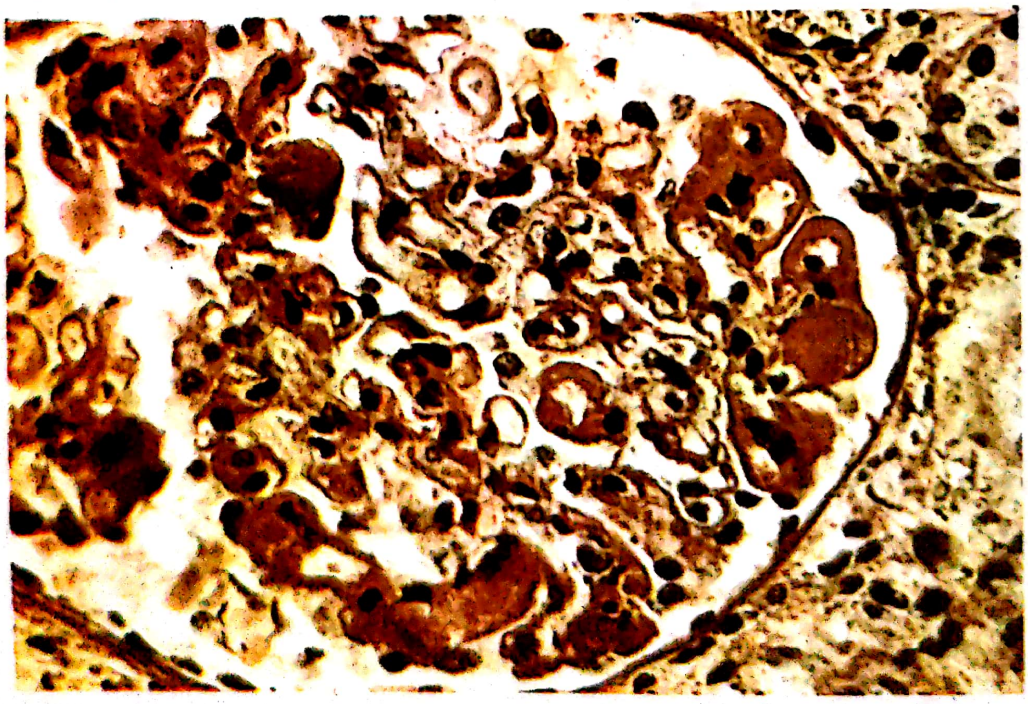


Fig. III.6. Glomerulonefrită lupică.

Scanned with OKEN Scanner